



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 103 10 278.7

Anmeldetag: 10. März 2003

Anmelder/Inhaber: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG,
Ingelheim/DE

Bezeichnung: Neue aromatische Bicyclen, deren Herstellung
und deren Verwendung als Arzneimittel

IPC: C 07 D, A 61 K, A 61 P

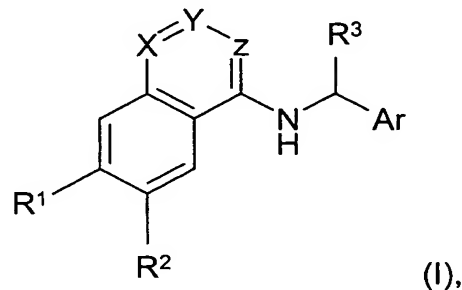
Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 17. Dezember 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Agurks

Neue aromatische Bicyclen, deren Herstellung und deren Verwendung als Arzneimittel

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue aromatische Bicyclen der allgemeinen Formel



deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen.

Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen Ar durch eine Cyano-
gruppe substituiert ist, stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel I dar, und die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, die keine Cyanogruppe enthalten, sowie deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine antithrombotische Wirkung und eine Faktor Xa-inhibierende Wirkung.

Gegenstand der vorliegenden Anmeldung sind somit die neuen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, deren Herstellung, die die pharmakologisch wirksamen Verbindungen enthaltenden Arzneimittel, deren Herstellung und Verwendung.

In der obigen allgemeinen Formel bedeuten

X ein Stickstoffatom oder eine Methingruppe,

Y eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Aminogruppe substituierte Methingruppe oder ein Stickstoffatom,

5 Z ein Stickstoffatom oder eine Methingruppe,

R¹ eine Amino-, C₁₋₅-Alkylamino-, C₃₋₇-Cycloalkylamino- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylaminogruppe, die jeweils am Aminstickstoffatom durch eine Phenylcarbonyl- oder Phenylsulfonylgruppe oder durch eine im Alkylteil gegebenenfalls durch eine Carboxygruppe, eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe, eine Amino-,
10 C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituierte C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkyl-carbonylgruppe substituiert sein kann,

eine Di-(C₁₋₅-alkyl)amino- oder N-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-C₁₋₅-alkylaminogruppe, wobei der
15 C₁₋₅-Alkylteil mit Ausnahme der 1-Position jeweils durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkyl-amino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei eine Methylengruppe, die der Iminogruppe nicht direkt benachbart ist, durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-,
20 C₁₋₃-Alkyl-amino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonyl- oder Cycloalkyleniminosulfonylgruppe, wobei

25 der Cycloalkyleniminoteil durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-carbonyl-, N-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-C₁₋₅-alkylaminocarbonyl-, N-(Phenyl-C₁₋₃-alkyl)-C₁₋₅-alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert sein kann oder

30 eine nicht der Iminogruppe benachbarte Methylengruppe durch eine Hydroxy-, Benzyloxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann und/oder

eine Methylengruppe in 3-Position einer 5-, 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Schwefelatom oder durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann oder

5 eine Methylengruppe in 4-Position einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine -NH-, -N(C₂₋₃-Alkanoyl)-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann und/oder

10 eine -CH₂-CH₂- Gruppe in einer 5- bis 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine -NH-CO- Gruppe ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, N-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-C₁₋₅-alkylaminocarbonyl-, N-(Phenyl-C₁₋₃-alkyl)-C₁₋₅-alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte 2,5-Dihydropyrrol-1-yl-carbonyl- oder 1,2,5,6-Tetrahydropyridin1-yl-carbonylgruppe,

20 eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl- oder C₃₋₇-Cycloalkylgruppen substituierte Aminosulfonyl- oder Aminocarbonylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₅-Alkylcarbonylgruppe,

25 eine C₃₋₇-Cycloalkyl-carbonylgruppe, wobei

die Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung in einer C₅₋₇-Cycloalkyl-carbonylgruppe durch eine -NH-Gruppe ersetzt sein kann, in der

30 das Wasserstoffatom der -NH-Gruppe durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkylcarbonyl-, Phenylcarbonyl- oder Phenylsulfonylgruppe ersetzt sein kann,

eine Phenylcarbonyl- oder Heteroarylcarbonylgruppe oder

eine gegebenenfalls durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Hydroxy-, Phenyl- oder eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe, wobei

5

die Phenylsubstituenten durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein können,

R² ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

10

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, oder

eine C₂₋₃-Alkenyl-, C₂₋₃-Alkinyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy- oder Trifluormethoxygruppe,

15

R³ ein Wasserstoffatom,

eine lineare oder verzweigte C₁₋₆-Alkylgruppe, die gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, C₁₋₃-Alkyl-carbonylamino-, C₁₋₅-Alkoxy-carbonylamino- oder Phenyl-C₁₋₃-alkoxy-carbonylamino-Gruppe substituiert ist,

20

eine Methyl- oder Ethylgruppe, die jeweils

25

durch eine Phenyl- oder Heteroarylgruppe, die gegebenenfalls jeweils durch eine Hydroxy-, C₁₋₄-Alkyloxy-, Benzyloxy-, Hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkoxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonylgruppe substituiert sind,

30

durch eine 1-H-Pyridonyl- oder 1-(C₁₋₃-Alkyl)-pyridonylgruppe,

durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe oder

durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylgruppe, in der eine oder zwei mindestens durch eine Methylengruppe voneinander getrennte Methylengruppen jeweils durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)- Gruppe ersetzt sind und in der, falls die Cycloalkylgruppe eine -NH- oder eine -N(C₁₋₃-Alkyl)- Gruppe enthält, eine dem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe und, falls die Cycloalkylgruppe insgesamt zwei -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)- Gruppen enthält, eine beiden Stickstoffatomen benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, substituiert sind, oder

eine Phenyl- oder Heteroarylgruppe, die jeweils durch eine Hydroxy-, C₁₋₄-Alkyloxy-, Benzyloxy-, Hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkoxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonylgruppe substituiert sein können, und

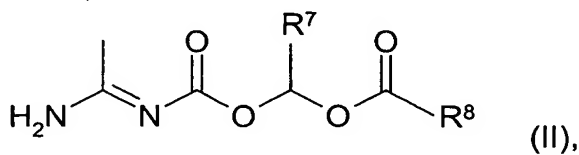
Ar eine durch die Reste R⁴, R⁵ und R⁶ substituierte Phenylgruppe, wobei

R⁴ eine Cyanogruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₈-Alkyl-carbonyl-, C₁₋₈-Alkoxy-carbonyl- oder Benzoylgruppen substituierte Amidinogruppe,

eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-alkylgruppe oder

eine Gruppe der Formel



in der R⁷ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe und

R⁸ eine C₁₋₃-Alkylgruppe bedeuten,

R⁵ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl-, Hydroxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Benzyloxy-, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)aminogruppe und

R⁶ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe darstellt,

oder eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch die Gruppen R⁴ und R⁵ substituierte Thienylen-, Thiazolylen-, Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen- oder Pyridazinylen-Gruppe, wobei R⁴ und R⁵ wie oben erwähnt definiert sind,

wobei, soweit nicht anderes erwähnt wurde, unter dem Ausdruck eine „Heteroarylgruppe“ eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylaminogruppe substituierte monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe zu verstehen ist, wobei

die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und

die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei oder drei Stickstoffatome enthält,

und außerdem an die vorstehend erwähnten monocyclischen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann

- 5 und die Bindung über ein Stickstoffatom oder über ein Kohlenstoffatom des heterocyclischen Teils oder eines ankondensierten Phenylrings erfolgt,

wobei die in den Definitionen enthaltenen Alkyl- und Alkoxygruppen, die mehr als zwei Kohlenstoffatome aufweisen, soweit nichts anderes erwähnt wurde, geradkettig
10 oder verzweigt sein können,

und wobei die Wasserstoffatome der in den Definitionen enthaltenen Methyl- oder Ethylgruppen ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können.

- 15 Unter einer in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe ist beispielsweise eine Hydroxymethylgruppe, eine mit einem Alkohol veresterte Carboxygruppe, in der der alkoholische Teil vorzugsweise ein C₁₋₆-Alkanol, ein Phenyl-C₁₋₃-alkanol, ein C₃₋₉-Cycloalkanol, wobei ein C₅₋₈-Cycloalkanol zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C₅₋₈-Cycloalkanol, in dem eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkoxycarbonyl- oder C₂₋₆-Alkanoylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt ist und der Cycloalkanolteil
20 zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C₄₋₇-Cycloalkenol, ein C₃₋₅-Alkenol, ein Phenyl-C₃₋₅-alkenol, ein C₃₋₅-Alkinol oder
25 Phenyl-C₃₋₅-alkinol mit der Maßgabe, daß keine Bindung an das Sauerstoffatom von einem Kohlenstoffatom ausgeht, welches eine Doppel- oder Dreifachbindung trägt, ein C₃₋₈-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkanol, ein Bicycloalkanol mit insgesamt 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, das im Bicycloalkylteil zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein 1,3-Dihydro-3-oxo-1-isobenzfuranol oder ein Alkohol der
30 Formel



in dem

R_a eine C_{1-8} -Alkyl-, C_{5-7} -Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe,

R_b ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{5-7} -Cycloalkyl- oder Phenylgruppe
und

R_c ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe darstellen.

Diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), die eine in vivo abspaltbare Gruppe enthalten, sowie diejenigen, in denen X, Y und Z sowie R^1 bis R^3 wie eingangs erwähnt definiert sind und Ar mit der Maßgabe wie eingangs erwähnt definiert ist, daß Ar eine am Stickstoffatom durch eine oder zwei Hydroxy-, C_{1-3} -Alkyl-, C_{1-8} -Alkyl-carbonyl-, C_{1-8} -Alkoxy-carbonyl- oder Benzoylgruppen oder durch eine Gruppe der Formel II substituierte Amidinogruppe oder eine C_{1-3} -Alkylamino- C_{1-3} -alkyl- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)amino- C_{1-3} -alkylgruppe enthält, stellen Prodrugs für diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) dar, in denen Ar eine Amidino- oder Aminoalkylgruppe enthält.

Bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

X ein Stickstoffatom oder eine Methingruppe,

Y eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Methingruppe,

Z ein Stickstoffatom oder eine Methingruppe,

R^1 eine Amino-, C_{1-5} -Alkylamino- oder C_{3-7} -Cycloalkylaminogruppe, die jeweils am Aminstickstoffatom durch eine im Alkylteil gegebenenfalls durch eine Carboxygruppe, eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe, eine Amino-, C_{1-3} -Alkyl-amino- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminogruppe substituierte C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkyl-carbonylgruppe substituiert sein kann,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonyl- oder Cycloalkyleniminosulfonylgruppe, wobei

der Cycloalkyleniminoteil durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-carbonyl-, N-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-C₁₋₅-alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert sein kann oder

5

eine nicht der Iminogruppe benachbarte Methylengruppe durch eine Hydroxy-, Benzyloxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann und/oder

10

eine Methylengruppe in 3-Position einer 5-, 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Schwefelatom oder durch Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann oder

15

eine Methylengruppe in 4-Position einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine -NH-, -N(C₂₋₃-Alkanoyl)-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann und/oder

20

eine -CH₂-CH₂- Gruppe in einer 5- bis 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine -NH-CO- Gruppe ersetzt sein kann,

25

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl-, N-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-C₁₋₅-alkylaminocarbonyl-, N-(Phenyl-C₁₋₃-alkyl)-C₁₋₅-alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte 2,5-Dihydropyrrol-1-yl-carbonyl- oder 1,2,5,6-Tetrahydropyridin-1-yl-carbonylgruppe,

30

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl- oder C₃₋₇-Cycloalkylgruppen substituierte Aminosulfonyl- oder Aminocarbonylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₅-Alkylcarbonylgruppe oder

eine C₃₋₇-Cycloalkyl-carbonylgruppe,

R^2 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine C_{1-3} -Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, oder

5

eine C_{2-3} -Alkenyl-, C_{2-3} -Alkinyl-, Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy- oder Trifluormethoxygruppe,

R^3 ein Wasserstoffatom,

10

eine lineare oder verzweigte C_{1-6} -Alkylgruppe, die gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino-, C_{1-3} -Alkyl-carbonylamino-, C_{1-5} -Alkoxy-carbonylamino- oder Phenyl- C_{1-3} -alkoxy-carbonylamino-gruppe substituiert ist, oder

15

eine Methylgruppe, die

durch eine Phenyl- oder Heteroarylgruppe, die gegebenenfalls jeweils durch eine Hydroxy-, C_{1-4} -Alkyloxy-, Benzyloxy-, Hydroxycarbonyl- C_{1-3} -alkoxy-, C_{1-3} -Alkyloxy-carbonyl- C_{1-3} -alkyloxy-, Aminocarbonyl- C_{1-3} -alkyloxy-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl- C_{1-3} -alkyloxy-, Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminocarbonyl- C_{1-3} -alkyloxy-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkyloxy-carbonylgruppe substituiert sind, substituiert ist, und

20

Ar eine durch die Reste R^4 , R^5 und R^6 substituierte Phenylgruppe, wobei

25

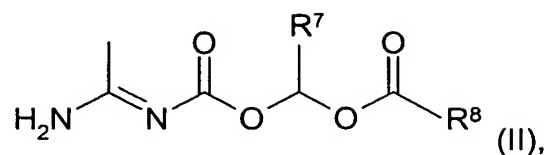
R^4 eine Cyanogruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Hydroxy-, C_{1-3} -Alkyl-, C_{1-8} -Alkyl-carbonyl-, C_{1-8} -Alkoxy-carbonyl- oder Benzoylgruppen substituierte Amidino-gruppe,

30

eine Amino- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkylamino- C_{1-3} -alkyl- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)amino- C_{1-3} -alkylgruppe oder

eine Gruppe der Formel



in der R^7 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe und

5

R^8 eine C_{1-3} -Alkylgruppe bedeuten,

R^5 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Trifluormethyl-, C_{1-3} -Alkyl-, Hydroxy-, Benzyloxy-, Amino- oder C_{1-3} -Alkylaminogruppe und

R^6 ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe darstellt,

oder eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch die Gruppen R^4 und R^5 substituierte Thienylen-, Thiazolylen-, Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen- oder
15 Pyridazinylengruppe, wobei R_4 und R_5 wie oben erwähnt definiert sind, bedeuten,

wobei, soweit nicht anderes erwähnt wurde, unter dem Ausdruck eine „Heteroarylgruppe“ eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Carboxy-,
20 C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonylaminogruppe substituierte monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe zu verstehen ist, wobei

die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und

die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkyl-
25 oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Amino- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkylamino-
30 C_{1-3} -alkyl-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei oder drei Stickstoffatome enthält,

5 und außerdem an die vorstehend erwähnten monocyclischen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann

und die Bindung über ein Stickstoffatom oder über ein Kohlenstoffatom des heterocyclischen Teils oder eines ankondensierten Phenylrings erfolgt,

10

wobei die in den Definitionen enthaltenen Alkyl- und Alkoxygruppen, die mehr als zwei Kohlenstoffatome aufweisen, soweit nichts anderes erwähnt wurde, geradkettig oder verzweigt sein können,

15 und wobei die Wasserstoffatome der in den Definitionen enthaltenen Methyl- oder Ethylgruppen ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze.

20

Besonders bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

X ein Stickstoffatom oder eine Methingruppe,

25

Y eine Methingruppe und

Z ein Stickstoffatom oder eine Methingruppe bedeuten,

30 R¹ eine Amino-, C₁₋₅-Alkylamino- oder C₃₋₇-Cycloalkylaminogruppe, die jeweils am Aminstickstoffatom durch eine im Alkylteil gegebenenfalls durch eine Carboxygruppe, eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe, eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituierte C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkylcarbonylgruppe substituiert sein kann,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe, wobei

der Cycloalkyleniminoteil durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-
amino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-
amino-carbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert sein
kann oder

eine nicht der Iminogruppe benachbarte Methylengruppe durch eine Hydroxy-,
Benzyloxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substi-
tuiert sein kann und/oder

eine Methylengruppe in 3-Position einer 5-, 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylen-
iminogruppe durch ein Schwefelatom oder durch Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe
ersetzt sein kann oder

eine Methylengruppe in 4-Position einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylen-
iminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine -NH-,
-N(C₂₋₃-Alkanoyl)-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann und/oder

eine -CH₂-CH₂- Gruppe in einer 5- bis 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe
durch eine -NH-CO- Gruppe ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-
C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-
carbonyl-, N-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-C₁₋₅-alkylaminocarbonyl-, N-(Phenyl-C₁₋₃-alkyl)-C₁₋₅-
alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte 2,5-
Dihydropyrrol-1-yl-carbonyl- oder 1,2,5,6-Tetrahydropyridin-1-yl-carbonylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkyl- oder C₃₋₇-Cycloalkylgruppen
substituierte Aminocarbonylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden
sein können,

eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₅-Alkylcarbonylgruppe oder

eine C₃₋₇-Cycloalkyl-carbonylgruppe,

R² ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

5

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, oder

eine C₁₋₃-Alkoxy- oder Trifluormethoxygruppe,

10

R³ ein Wasserstoffatom,

eine lineare oder verzweigte C₁₋₆-Alkylgruppe, die gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituiert ist, oder

15

eine Methylgruppe, die durch eine Phenylgruppe substituiert ist, und

Ar eine durch die Reste R⁴ und R⁵ substituierte Phenylgruppe, wobei

20

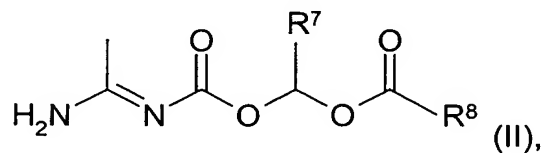
R⁴ eine Cyanogruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Hydroxy-, C₁₋₈-Alkyl-carbonyl-, C₁₋₈-Alkoxy-carbonyl- oder Benzoylgruppen substituierte Amidinogruppe,

25

eine Amino-C₁₋₃-alkylgruppe oder

eine Gruppe der Formel



30

in der R⁷ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe und

R^8 eine C_{1-3} -Alkylgruppe bedeuten,

und R^5 ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxygruppe darstellt,

5 oder eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch die Gruppe R_4 substituierte
Thienylengruppe, wobei R_4 wie oben erwähnt definiert ist, bedeuten,

wobei die in den Definitionen enthaltenen Alkyl- und Alkoxygruppen, die mehr als
zwei Kohlenstoffatome aufweisen, soweit nichts anderes erwähnt wurde, geradkettig

10 oder verzweigt sein können,

und wobei die Wasserstoffatome der in den Definitionen enthaltenen Methyl- oder
Ethylgruppen ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

15 deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und
deren Salze.

Ganz besonders bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I,
in denen

20

X, Y, Z, R^2 , R^3 und Ar wie oben erwähnt definiert sind und

R^1 eine C_{3-7} -Cycloalkylaminogruppe, die am Aminstickstoffatom durch eine
 C_{1-3} -Alkyl-carbonylgruppe substituiert ist,

25

eine gegebenenfalls in Position 3 durch eine Dimethylaminogruppe substitu-
ierte Azetidin-1-ylcarbonylgruppe,

eine gegebenenfalls in Position 2 durch eine Aminomethyl- oder in Position 3
30 durch eine Amino-, Aminomethyl-, Hydroxy- oder Benzyloxygruppe substitu-
ierte Pyrrolidin-1-yl-carbonyl- oder Piperidin-1-ylcarbonylgruppe,

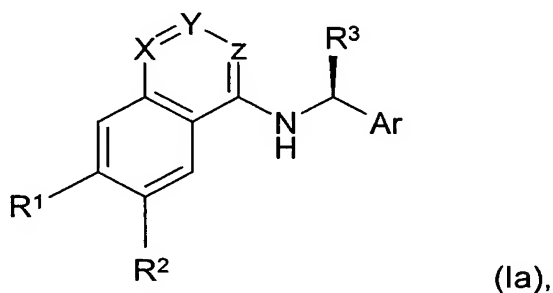
eine 2,5-Dihydropyrrol-1-yl-carbonyl- oder Thiazolidin-3-yl-carbonylgruppe
oder

eine Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl- oder N-Cyclohexyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonylgruppe bedeutet,

- 5 deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

Insbesondere bevorzugt sind die Verbindungen mit der in Formel (Ia) gezeigten absoluten Konfiguration:

10



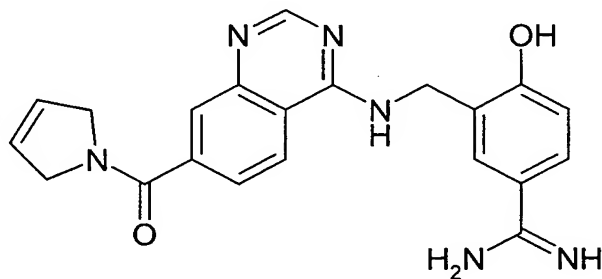
in denen X, Y, Z, R¹, R², R³ und Ar wie oben erwähnt definiert sind,

- 15 deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

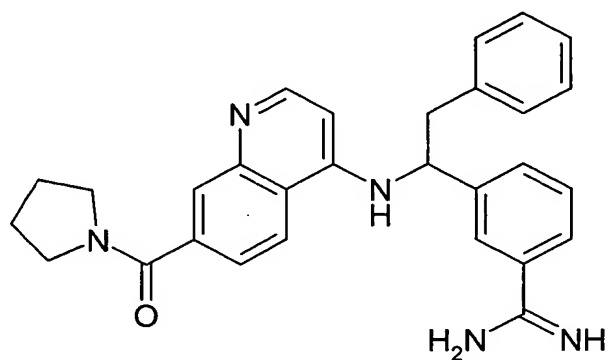
Beispielsweise seien folgende Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I erwähnt:

20

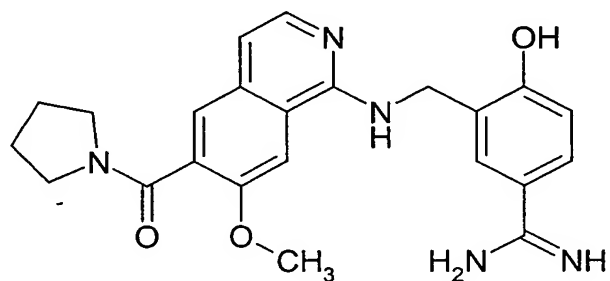
- (1) 3-[[7-(2,5-Dihydropyrrol-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]aminomethyl]-4-hydroxybenzamidin



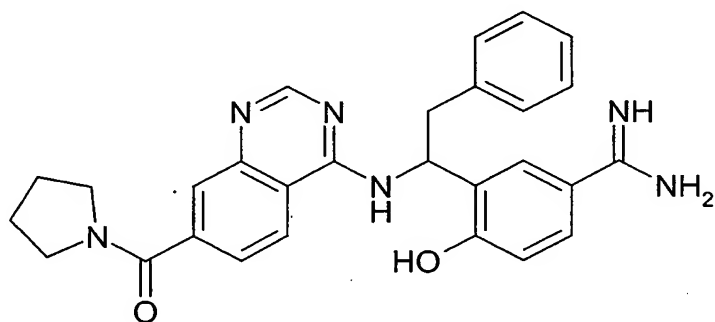
(2) 3-{2-Phenyl-1-[7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinolin-4-ylamino]-ethyl}-benzamidin



(3) 4-Hydroxy-3-[[7-methoxy-6-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-isochinolin-1-yl]amino-methyl]-benzamidin

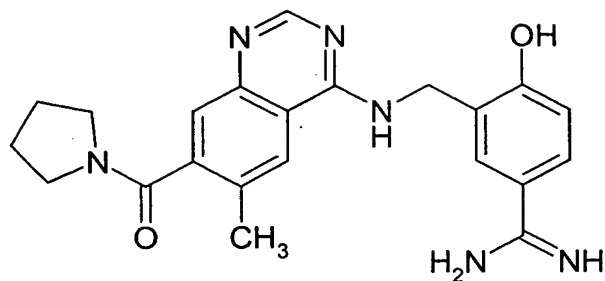


(4) 4-Hydroxy-3-{2-phenyl-1-[7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-ylamino]-ethyl}-benzamidin

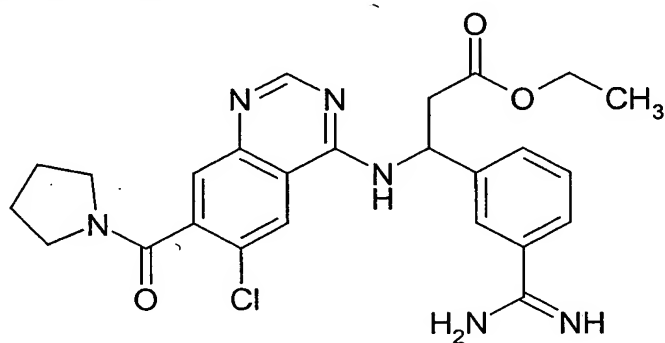


(5) 4-Hydroxy-3-[[6-methyl-7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]aminomethyl]-benzamidin

18

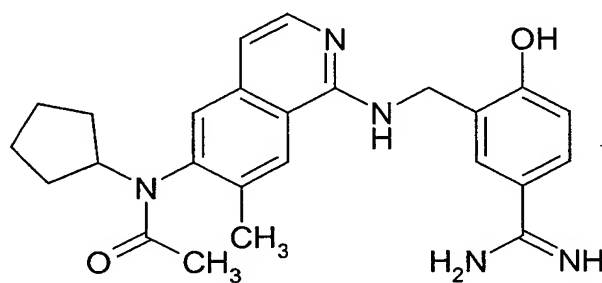


(6) 3-(3-Amidino-phenyl)-3-[[6-chlor-7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]amino]-propionsäureethylester



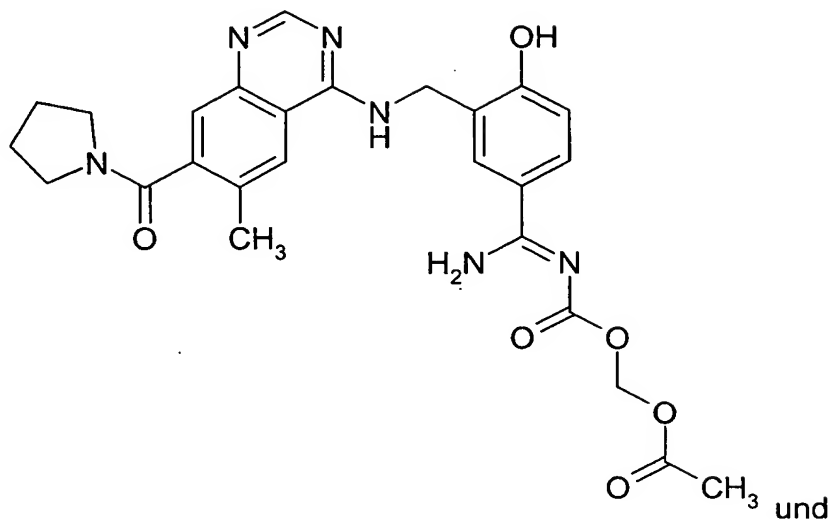
5

(7) 3-[[6-(N-Acetyl-N-cyclopentylamino)-7-methyl-isoquinolin-1-yl]aminomethyl]-4-hydroxy-benzamidin

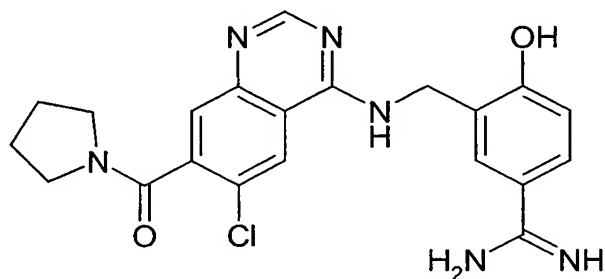


10

(8) N-Acetoxymethoxycarbonyl-4-hydroxy-3-[[6-methyl-7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]aminomethyl]-benzamidin



(9) 4-Hydroxy-3-[[6-chlor-7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]aminomethyl]-benzamidin



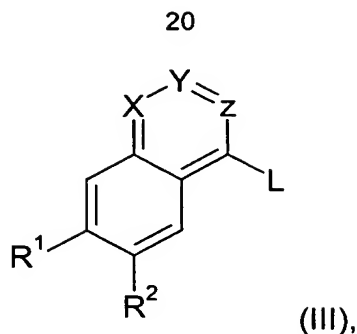
5

sowie deren Tautomere und deren Salze.

Erfindungsgemäß erhält man die Verbindungen der allgemeinen Formel I nach an sich bekannten Verfahren, beispielsweise nach folgenden Verfahren:

(a) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I), in der Ar, X, Y, Z und R¹ bis R³ wie eingangs erwähnt definiert sind:

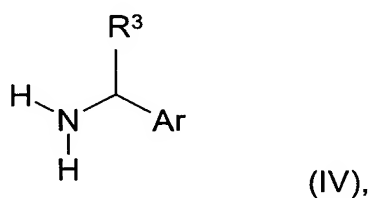
15 Kupplung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R^1 , R^2 , X, Y und Z wie eingangs erwähnt definiert sind und L eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, eine Sulfonyloxy- oder Aryloxygruppe darstellt, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine Trifluormethylsulfonyloxy-, Phenyloxy- oder *p*-Nitrophenyloxygruppe,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der Ar und R^3 wie eingangs erwähnt definiert sind und

und, sofern Ar durch eine Cyanogruppe substituiert ist, gegebenenfalls anschließende Überführung der so erhaltenen Cyanoverbindung in eine der eingangs erwähnten gegebenenfalls substituierten Amidino- oder Aminoalkylverbindungen.

Die Kupplungsreaktion wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Toluol, Dioxan, Dimethoxyethan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder Tetrahydrofuran vorzugsweise in Gegenwart einer Base wie Natrium-*tert.*-butylat, Bis-(trimethylsilyl)-lithiumamid, Kaliumcarbonat, Cäsiumcarbonat, Ethyldiisopropylamin (Hünig-Base) oder Triethylamin bei einer Temperatur zwischen 0°C und 200°C, vorzugsweise zwischen 0°C und 150°C, gegebenenfalls unter Verwendung eines geeigneten Katalysators, beispielsweise Bis-(tri-*o*-tolylphosphin)-palladium-(II)-chlorid, Tris-(dibenzylidenaceton)-dipalladium(0)/Tris-*o*-tolylphosphin, Tris-(dibenzylidenaceton)-

dipalladium(0)/Tris-(2-furyl)phosphan, Tris-(dibenzylidenacetone)-dipalladium(0)/2,2'-Bis-(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl, Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0), 1,1'-Bis-(diphenylphosphino)-ferrocen-palladium-dichlorid oder Palladium-II-acetat/1,3-Bis-(triphenylphosphino)-propan, durchgeführt.

5

Die Kupplungsreaktion kann aber auch ohne Zusatz von Lösungsmittel in Substanz durch Schmelzen der Verbindungen der allgemeinen Formeln III und IV bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 250°C, gegebenenfalls in Gegenwart einer der voranstehend genannten Basen und/oder gegebenenfalls unter Verwendung eines der voranstehend genannten Katalysatoren, durchgeführt werden.

10

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln III und IV, welche teilweise literaturbekannt sind, erhält man nach literaturbekannten Verfahren. Desweiteren wird ihre Herstellung in den Beispielen beschrieben.

15

Die Herstellung einer Verbindung der obigen allgemeinen Formel (III), in der

R^1 und R^2 wie eingangs erwähnt definiert sind,

Y eine Methingruppe,

20

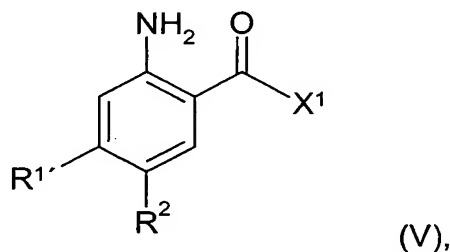
X und Z jeweils ein Stickstoffatom und

L eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, beispielsweise ein Chlor- oder Bromatom, darstellen,

kann beispielsweise nach folgendem Verfahren durchgeführt werden:

25

Cyclisierung einer Verbindung der allgemeinen Formel



30 in der

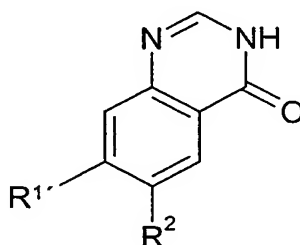
R^1 eine der für R^1 eingangs erwähnten Bedeutungen hat oder eine gegebenenfalls geschützte Carboxygruppe darstellt, die anschließend in die eingangs für R^1 definierten Reste überführt werden kann,

5 R^2 wie eingangs erwähnt definiert ist und

X^1 eine Hydroxy- oder C_{1-4} -Alkoxygruppe oder ein Halogenatom darstellt,

mit Formamid und anschließende Umsetzung der daraus resultierenden Verbindung der allgemeinen Formel

10



(VI),

in der R^1 und R^2 wie oben erwähnt definiert sind, mit einem Halogenierungsmittel, beispielsweise mit Thionylchlorid, Thionylbromid oder Oxalylchlorid.

15

Die Cyclisierung wird beispielsweise in einem hochsiedenden Lösungsmittel wie Chlorbenzol, Xylol, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Sulfolan oder auch ohne weiteres Lösungsmittel in Gegenwart von überschüssigem Formamid bei Temperaturen zwischen 100 und 200°C, vorzugsweise zwischen 130 und 170°C, durchgeführt.

20

Die anschließende Umsetzung mit einem Halogenierungsmittel, beispielsweise mit Thionylchlorid; Thionylbromid oder Oxalylchlorid, wird zweckmäßigerweise entweder ohne Lösungsmittel in Substanz in Gegenwart von Dimethylformamid als Katalysator oder durch Zugabe eines Lösungsmittels wie Dimethylformamid, Pyridin, 4-(*N,N*-Dimethylamino)-pyridin, Benzol, Tetrachlorkohlenstoff, 1,2-Dichlorethan oder Chloroform bei Temperaturen zwischen 20 und 120°C durchgeführt.

25

Die Herstellung einer Verbindung der obigen allgemeinen Formel (III), in der

R^1 und R^2 wie eingangs erwähnt definiert sind,

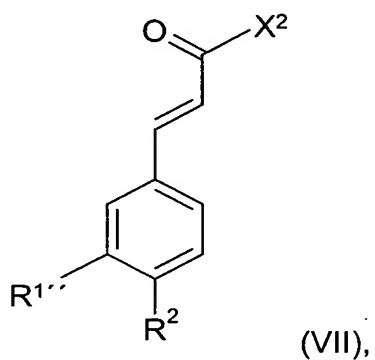
X und Y jeweils eine Methingruppe,

Z ein Stickstoffatom und

- 5 L eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, beispielsweise ein Chlor- oder Bromatom, darstellen,

kann beispielsweise nach folgendem Verfahren durchgeführt werden:

- 10 Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

15

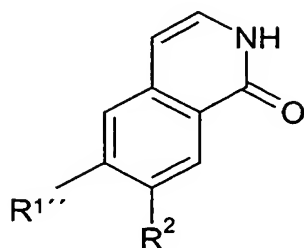
$R^{1''}$ wie eingangs erwähnt definiert ist oder ein Bromatom darstellt,

R^2 wie eingangs erwähnt definiert ist und

X^2 eine Hydroxy-, C_{1-6} -Alkoxycarbonyloxy- oder C_{1-4} -Alkoxygruppe oder ein Halogenatom darstellt, mit Natriumazid,

20

anschließende Cyclisierung der daraus resultierenden Verbindung zu einer Verbindung der allgemeinen Formel



(VIII),

in der R^{1''} wie eingangs erwähnt definiert ist oder ein Bromatom darstellt und R² wie eingangs erwähnt definiert ist,

5

und anschließende Umsetzung mit einem Halogenierungsmittel, beispielsweise mit Thionylchlorid, Thionylbromid oder Oxalylchlorid.

Sofern R^{1''} ein Bromatom darstellt kann es anschließend durch Behandlung mit *n*-Butyllithium und Abfangen des Zwischenprodukts mit Kohlendioxid in die entsprechende Carbonsäure überführt werden.

10

Die Umsetzung mit Natriumazid wird beispielsweise in Aceton in Gegenwart von Triethylamin und Chlorameisensäureethylester bei Temperaturen zwischen 0 °C und Raumtemperatur durchgeführt.

15

Die Umlagerung-Cyclisierungssequenz wird beispielsweise in einem hochsiedenden Lösungsmittel wie Diphenylether, Chlorbenzol, Xylol, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Sulfolan oder auch ohne weiteres Lösungsmittel in Gegenwart von Tributylamin bei Temperaturen zwischen 100 und 250°C, vorzugsweise zwischen 200 und 250°C, durchgeführt.

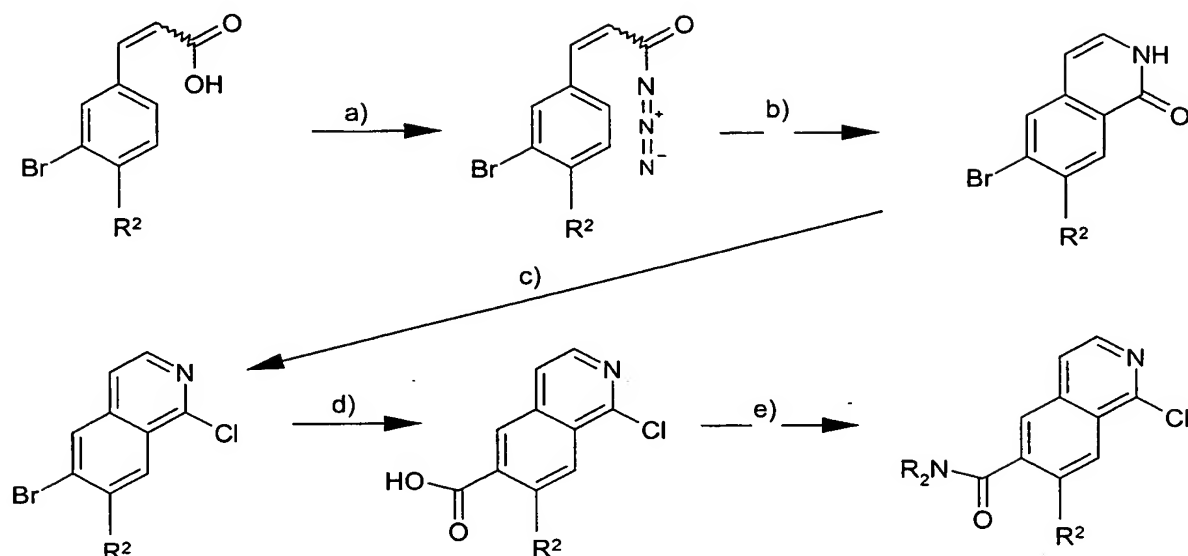
20

Die anschließende Umsetzung mit einem Halogenierungsmittel kann beispielsweise wie oben beschrieben durchgeführt werden.

25

Die wie oben definierte Gruppe R¹ kann aber auch erst nach der Cyclisierung zum Isochinolin durch Substitution eines Halogenatoms und weiteren - wie oben beschriebenen Modifikationen - eingeführt werden (s. Schema 1):

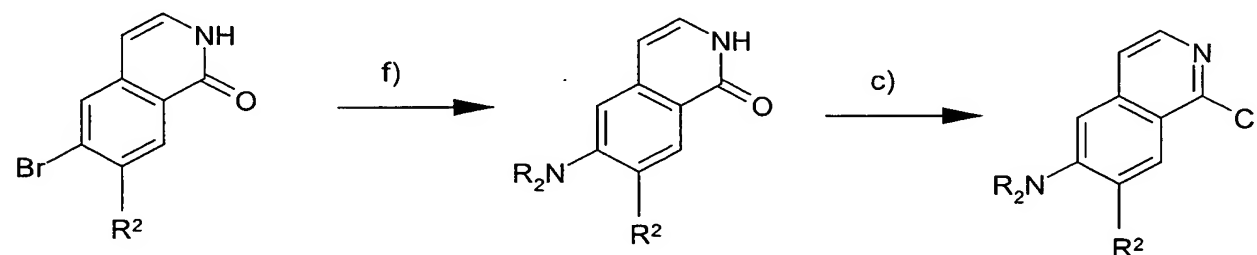
Schema 1:



a) s. Synthese von VII (für X = Azid); b) s. Synthese von VIII; c) Umsetzung zum 1-Halogenisochinolin wie oben beschrieben; d) nBuLi, -70°C, THF, CO₂; e) R₂NH, N-Methylmorpholin, TBTU, DMF, oder durch andere Amidkupplungsverfahren;

Die Synthese von Stickstoff-verknüpften Resten R¹ kann beispielsweise auch durch Palladium-katalysierte Buchwald-Kupplungen (J.P. Wolfe et. al. Acc. Chem. Res. 1998, 31, 805 und J.F. Hartwig, Angew. Chem. Int. Ed. 1998, 37, 2046) nach folgendem Schema hergestellt werden (Schema 2):

Schema 2:



f) (Ph₃P)₄Pd, Cs₂CO₃, CH₃CN; c) SOCl₂ oder SOBr₂ oder Cl(CO)(CO)Cl

Die Herstellung einer Verbindung der obigen allgemeinen Formel (III), in der

R¹ und R² wie eingangs erwähnt definiert sind,

X ein Stickstoffatom

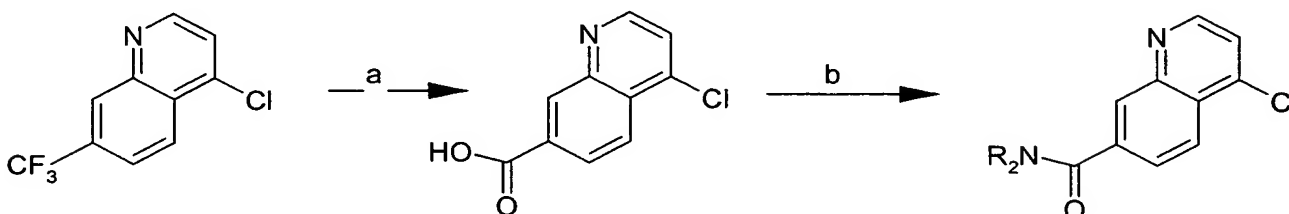
Y und Z jeweils eine Methingruppe,

L eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, beispielsweise ein Chlor- oder Bromatom, darstellen,

5

kann beispielsweise nach folgendem Schema 3 hergestellt werden:

Schema 3:



10

a) konz. H₂SO₄, 550 Watt Mikrowelle; b) HNR₂, N-Methylmorpholin,
Propanphosphonsäureanhydrid

15

Verfahren zur Amidkupplung sind beispielsweise in P.D. Bailey, I.D. Collier, K.M. Morgan in "Comprehensive Functional Group Interconversions", Vol. 5, Seite 257ff., Pergamon 1995 beschrieben.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

25

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Methoxy-, Benzyloxy-, Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, *tert.*-Butyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe,

als Schutzreste für eine Carboxylgruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, *tert.*-Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und

30

als Schutzrest für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Acetyl-, Trifluoracetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl-, *tert.*-Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-,

Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

- 5 Weitere Schutzgruppen und deren Abspaltung sind in T.W. Greene, P.G.M. Wuts, "Protecting Groups in Synthesis", Wiley, 1991 beschrieben.

10 Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wäßrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder mittels Etherspaltung, z.B. in Gegenwart von Iodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C.

15 Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 20 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 1 bis 5 bar.

25 Die Abspaltung einer Methoxybenzylgruppe kann auch in Gegenwart eines Oxidationsmittels wie Cer(IV)ammoniumnitrat in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril oder Acetonitril/Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, erfolgen.

30 Die Abspaltung einer Methoxygruppe erfolgt zweckmäßigerweise in Gegenwart Bortribromid in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid bei Temperaturen zwischen -35 und -25°C.

Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines *tert.*-Butyl- oder *tert.*-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan oder Ether.

5

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder *n*-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

10

Die Abspaltung eines Allyloxycarbonylrestes erfolgt durch Behandlung mit einer katalytischen Menge Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran und vorzugsweise in Gegenwart eines Überschusses von einer Base wie Morpholin oder 1,3-Dimedon bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur und unter Inertgas, oder durch Behandlung mit einer katalytischen Menge von Tris-(triphenylphosphin)-rhodium(I)chlorid in einem Lösungsmittel wie wässrigem Ethanol und gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan bei Temperaturen zwischen 20 und 70°C.

20

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden.

25

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens zwei asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

30

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen

Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Apfelsäure, Mandelsäure, Campher-sulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise der (+)- oder (-)-Menthylloxycarbonylrest in Betracht.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere und deren physiologisch verträglichen Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine antithrombotische Wirkung, welche vorzugsweise auf einer Thrombin oder Faktor Xa beeinflussenden Wirkung beruht, beispielsweise auf einer thrombinhemmenden oder Faktor Xa-hemmenden Wirkung, auf einer die aPTT-Zeit verlängernden Wirkung und auf einer Hemmwirkung auf verwandte Serinproteasen

wie z. B. Urokinase, Faktor VIIa, Faktor IX, Faktor XI und Faktor XII.

Die als Beispiele aufgeführten Verbindungen wurden auf ihre Wirkung auf die Hemmung des Faktors Xa wie folgt untersucht:

5

Methodik:

Enzymkinetische Messung mit chromogenem Substrat. Die durch humanen Faktor Xa aus dem farblosen chromogenen Substrat freigesetzte Menge an *p*-Nitroanilin (pNA) wird photometrisch bei 405 nm bestimmt. Sie ist proportional der Aktivität des
10 eingesetzten Enzyms. Die Hemmung der Enzymaktivität durch die Testsubstanz (bezogen auf die Lösungsmittelkontrolle) wird bei verschiedenen Testsubstanz-Konzentrationen ermittelt und hieraus die IC₅₀ berechnet als diejenige Konzentration, die den eingesetzten Faktor Xa um 50 % hemmt.

15 Material:

Tris(hydroxymethyl)-aminomethan-Puffer (100 mMol) und Natriumchlorid (150 mMol), pH 8.0 plus 1 mg/ml Human Albumin Fraction V, Proteasefrei

20 Faktor Xa (Calbiochem), Spez. Aktivität: 217 IU/mg, Endkonzentration: 7 IU/ml pro Reaktionsansatz

Substrat S 2765 (Chromogenix), Endkonzentration: 0.3 mM/l (1 KM) pro Reaktionsansatz

25 Testsubstanz: Endkonzentration 100, 30, 10, 3, 1, 0.3, 0.1, 0.03, 0.01, 0.003, 0.001 µMol/l

Durchführung: 10 µl einer 23.5-fach konzentrierteren Ausgangslösung der Testsubstanz bzw. Lösungsmittel (Kontrolle), 175 µl TRIS/HSA-Puffer und 25 µl
30 Faktor Xa-Gebrauchslösung von 65.8 U/L werden 10 Minuten bei 37°C inkubiert. Nach Zugabe von 25 µl S 2765-Gebrauchslösung (2.82 mMol/L) wird die Probe im Photometer (SpectraMax 250) bei 405 nm für 600 Sekunden bei 37°C gemessen.

Auswertung:

1. Ermittlung der maximalen Zunahme (deltaOD/Minuten) über 21 Messpunkte.
2. Ermittlung der %-Hemmung bezogen auf die Lösungsmittelkontrolle.
- 5 3. Erstellen einer Dosiswirkungskurve (%-Hemmung vs Substanzkonzentration).
4. Ermittlung der IC_{50} durch Interpolation des X-Wertes (Substanzkonzentration) der Dosiswirkungskurve bei $Y = 50\%$ Hemmung.
- 10 Alle getesteten Verbindungen zeigten IC_{50} -Werte, die kleiner als $100\text{ }\mu\text{mol/L}$ sind.
- Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind im allgemeinen gut verträglich.
- 15 Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die neuen Verbindungen und deren physiologisch verträgliche Salze zur Vorbeugung und Behandlung venöser und arterieller thrombotischer Erkrankungen, wie zum Beispiel der Vorbeugung und Behandlung von tiefen Beinvenen-Thrombosen, der Verhinderung von Reocclusionen nach Bypass-Operationen oder Angioplastie
- 20 (PT(C)A), sowie der Occlusion bei peripheren arteriellen Erkrankungen, sowie Vorbeugung und Behandlung von Lungenembolie, der disseminierten intravaskulären Gerinnung, der Prophylaxe und Behandlung der Koronarthrombose, der Prophylaxe des Schlaganfalls und der Verhinderung der Occlusion von Shunts. Zusätzlich sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur antithrombotischen
- 25 Unterstützung bei einer thrombolytischen Behandlung, wie zum Beispiel mit Alteplase, Reteplase, Tenecteplase, Staphylokinase oder Streptokinase, zur Verhinderung der Langzeitrestenose nach PT(C)A, zur Prophylaxe und Behandlung von ischämischen Vorfällen in Patienten mit allen Formen der koronaren Herzerkrankung, zur Verhinderung der Metastasierung und des Wachstums von
- 30 Tumoren und von Entzündungsprozessen, z.B. bei der Behandlung der pulmonalen Fibrose, zur Prophylaxe und Behandlung der rheumatoiden Arthritis, zur Verhütung oder Verhinderung von Fibrin-abhängigen Gewebsadhäsionen und/oder Narbengewebebildung sowie zur Förderung von Wundheilungsprozessen geeignet. Die neuen Verbindungen und deren physiologisch verträgliche Salze können

therapeutisch in Kombination mit Acetylsalicylsäure, mit Inhibitoren der Plättchen-Aggregation wie Fibrinogen-Rezeptorantagonisten (z.B. Abciximab, Eptifibatide, Tirofiban, Roxifiban), mit physiologischen Aktivatoren und Inhibitoren des Gerinnungssystems und deren rekombinanter Analoga (z.B. Protein C, TFPI,

5 Antithrombin), mit Inhibitoren der ADP-induzierten Aggregation (z.B. Clopidogrel, Ticlopidin), mit P₂T-Rezeptorantagonisten (z.B. Cangrelor) oder mit kombinierten Thromboxan Rezeptorantagonisten/Synthetaseinhibitoren (z.B. Terbogrel) eingesetzt werden.

10 Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser Gabe 0.01 bis 3 mg/kg, vorzugsweise 0.03 bis 1.0 mg/kg, und bei oraler Gabe 0.03 bis 30 mg/kg, vorzugsweise 0.1 bis 10 mg/kg, jeweils 1 bis 4 x täglich.

15 Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/-
20 Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

25 Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern, ohne diese jedoch in ihrem Umfang zu beschränken:

Die HPLC-MS-Daten wurden auf dem folgenden System erzeugt:

Waters ZMD, Alliance 2690 HPLC, Waters 2700 Autosampler, Waters 996

Diodenarraydetektor

Als mobile Phase wurde eingesetzt: A: Wasser mit 0,1% Trifluoressigsäure; B:

5 Acetonitril mit 0,1% Trifluoressigsäure

Der folgende Gradient wurde verwendet:

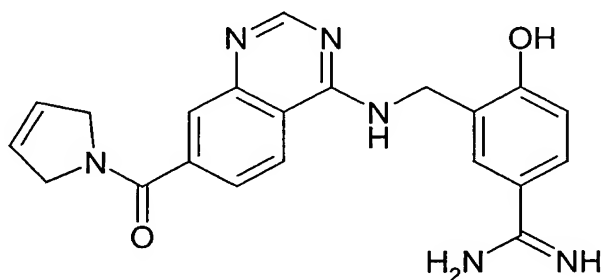
Zeit in min	%A	%B	Flussrate in ml/min
0,0	95	5	1,00
0,1	95	5	1,00
10 5,1	2	98	1,00
6,5	2	98	1,00
7,0	95	5	1,00

Als stationäre Phase diente eine Säule Waters X-Terra™ MS C₁₈ 3,5µm, 4,6mm x 50mm (Säulentemperatur: konstant bei 25°C)

15 Die Diodenarraydetektion erfolgte im Wellenlängenbereich 210-500 nm

Beispiel 1

20 3-[[7-(2,5-Dihydropyrrol-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]aminomethyl]-4-hydroxy-benzamidin-hydrochlorid



25 50 mg (97 µMol) 4-Benzyloxy-3-[[7-(2,5-dihydro-pyrrol-1-ylcarbonyl)-chinazolin-4-yl]aminomethyl]-benzamidin-hydrochlorid [hergestellt durch Kupplung von 4-Chlor-7(2,5-dihydropyrrolidin-1-yl-carbonyl)chinazolin (Synthese analog 8c) und 3-Aminomethyl-4-benzyloxy-benzonitril (= Bsp. 2d) analog Beispiel 8h und anschließende Pinnerreaktion analog Beispiel 2h] werden in 5 ml Trifluoressigsäure und 0.6 ml

Thioanisol gelöst und vier Tage bei 50°C gerührt. Man destilliert das Lösungsmittel ab und löst den Rückstand in Methanol. Bei Zugabe von etherischer Salzsäure scheidet sich ein brauner Feststoff ab, der zweimalig in Methanol gelöst und mit Diethylether ausgefällt wird.

5 Ausbeute: 33.5 mg (81 % der Theorie)

R_F-Wert: 0.69 (Kieselgel; Acetonitril / Chloroform / Wasser / Ameisensäure 75:20:10:15)

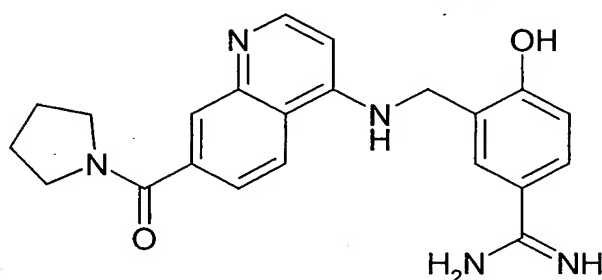
C₂₁H₂₀N₆O₂ x HCl (388.43/424.89)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 389

10

Beispiel 2

4-Hydroxy-3-[[7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinolin-4-yl]aminomethyl]-benzamidin



15

a. 2-Benzyloxy-5-brom-benzaldehyd

10.2 g (50 mmol) 5-Brom-2-hydroxy-benzaldehyd werden in 230 ml N,N-Dimethylformamid gelöst und nach Zugabe von 6.9 g (50 mmol) Kaliumcarbonat 15 Minuten gerührt. Anschließend werden 5.9 ml (50 mmol) Benzylbromid zugetropft und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird auf Eiswasser gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 12.7 g (87 % der Theorie)

25 R_F-Wert: 0.59 (Kieselgel; Petrolether / Essigester = 4:1)

C₁₄H₁₁BrO₂ (291.14)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 291/93 (Bromisotope)

b. 4-Benzyloxy-3-formyl-benzonitril

5.0 g (17.1 mmol) 2-Benzoyloxy-5-brom-benzaldehyd werden in 115 ml Dimethylformamid gelöst und nach Zugabe von 3.0 g (34.3 mmol) Kupfer(I)-cyanid und 491 mg (0.42 mmol) Tetrakis-triphenylphosphin-palladium(0) 24 Stunden bei 145°C gerührt. Nach Stehen über Nacht wird das Solvens abdestilliert, der Rückstand in Essigester suspendiert und abgesaugt. Das Filtrat wird mit 10%iger Ammoniaklösung gewaschen, die organische Phase abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Petrolether / Essigester (4:1 und 7:3) eluiert wird.

Ausbeute: 2.4 g (59 % der Theorie)

R_F-Wert: 0.77 (Kieselgel; Petrolether / Essigester = 19:1)

C₁₅H₁₁NO₂ (237.26)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 238

c. 4-Benzoyloxy-3-tert.-butoxycarbonylaminomethyl-benzonitril

15.0 g (63.2 mmol) 4-Benzoyloxy-3-formyl-benzonitril werden in 300 ml Acetonitril gelöst und nach Zugabe von 21.6 g (117 mmol) tert.-Butylcarbammat, 29.7 ml (116 mmol) Triethylsilan und 9.4 ml (114 mmol) Trifluoressigsäure 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit Diethylether versetzt und mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 40.00 g (quantitativ)

R_F-Wert: 0.32 (Kieselgel; Petrolether / Essigester = 4:1 + 0.5 % Ammoniaklösung)

C₂₀H₂₂N₂O₃ (338.41)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 339

d. 3-Aminomethyl-4-benzyloxy-benzonitril

5.3 g (15.6 mmol) 4-Benzoyloxy-3-tert.-butoxycarbonylaminomethyl-benzonitril werden in 50 ml 1,4-Dioxan gelöst und nach Zugabe von 35 ml konz. Salzsäure über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird auf Eiswasser gegossen, mit Ammoniak alkalisch gestellt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Essigester / 1% Ammoniak eluiert wird.

Ausbeute: 2.0 g (54 % der Theorie)

R_F-Wert: 0.10 (Kieselgel; Petrolether / Essigester = 1:1 + 1 % Ammoniaklösung)

$C_{15}H_{14}N_2O$ (238.29)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 239

e. 4-Chlor-chinolin-7-carbonsäure

- 5 10.0 g (43.2 mmol) 4-Chlor-7-trifluormethyl-chinolin werden in 200 ml konz. Schwefelsäure 2 Stunden bei 550 Watt in der Mikrowelle bestrahlt. Die Reaktionslösung wird auf Eiswasser gegossen und mit Natronlauge auf pH 3 – 4 gestellt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 8.9 g (99 % der Theorie)

- 10 R_f -Wert: 0.45 (Kieselgel; Toluol / Ethanol = 4:1)

$C_{10}H_6ClNO_2$ (207.62)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 208/10 (Chlorisotope)

f. 4-Chlor-7-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)-chinolin

- 15 5.2 g (25 mmol) 4-Chlor-chinolin-7-carbonsäure und 2.1 ml (25 mmol) Pyrrolidin werden in 125 ml Essigester suspendiert, 14.0 ml (128 mmol) N-Methylmorpholin wird zugesetzt und anschließend wird mit 29.2 ml (50.8 mmol) Propanphosphonsäureanhydrid tropfenweise versetzt. Nach 40 Stunden wird mit 20 ml Natriumhydrogencarbonat-lösung gewaschen und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei man mit Toluol / Ethanol 95:5 eluiert.

Ausbeute: 4.7 g (72 % der Theorie)

R_f -Wert: 0.18 (Kieselgel; Toluol / Ethanol = 9:1)

$C_{14}H_{13}ClN_2O$ (260.72)

- 25 Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 261/63 (Chlorisotope)

g. 4-Benzoyloxy-3-[[7-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)-chinolin-4-yl]aminomethyl]-benzonitril

- 395 mg (1.51 mmol) 4-Chlor-7-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)-chinolin und 360 mg (1.51 mmol) 3-Aminomethyl-4-benzoyloxy-benzonitril werden 16 Stunden auf 100 °C erhitzt.
30 Der Rückstand wird abgekühlt und an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Toluol / Ethanol 4:1 eluiert wird.

Ausbeute: 600 mg (86 % der Theorie)

$C_{29}H_{26}N_4O_2$ (462.55)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 463

h. 4-Benzoyloxy-3-[[7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinolin-4-yl]aminomethyl]-benzamidin-hydrochlorid

200 mg (0.43 mmol) 4-Benzoyloxy-3-[[7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinolin-4-yl]aminomethyl]-benzonitril werden in 5.5 ml gesättigter ethanolischer Salzsäure gelöst und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Solvens wird abdestilliert, der Rückstand in 10 ml absolutem Ethanol gelöst und mit 418 mg (4.36 mmol) Ammoniumcarbonat versetzt. Nach 16 Stunden wird abfiltriert, mit Ethanol gewaschen, das Filtrat zur Trockene eingedampft und der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Gradient: Dichlormethan / Ethanol / konzentrierte Ammoniaklösung 7:3:0.05 -> Methanol / konzentrierte Ammoniaklösung 10 : 1).

Ausbeute: 102 mg (46 % der Theorie)

$C_{29}H_{29}N_5O_2 \times HCl$ (479.58/516.05)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 480

i. 4-Hydroxy-3-[[7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinolin-4-yl]aminomethyl]-benzamidin-hydrochlorid

100 mg (0.194 mmol) 4-Benzoyloxy-3-[[7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinolin-4-yl]aminomethyl]-benzamidin-hydrochlorid werden in 25 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 70 mg Palladium auf Aktivkohle bei Raumtemperatur mit Wasserstoff hydriert. Anschließend wird vom Katalysator abfiltriert und die Lösung eingedampft. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Eluens: Dichlormethan / Methanol / konzentrierte Ammoniaklösung 50:50:0.04).

Ausbeute: 53 mg (64 % der Theorie).

R_f -Wert: 0.21 (Kieselgel; Dichlormethan / Methanol = 1:1 + 0.1 % Ammoniaklösung)

$C_{22}H_{24}N_5O_2 \times HCl$ (389.47/427.92)

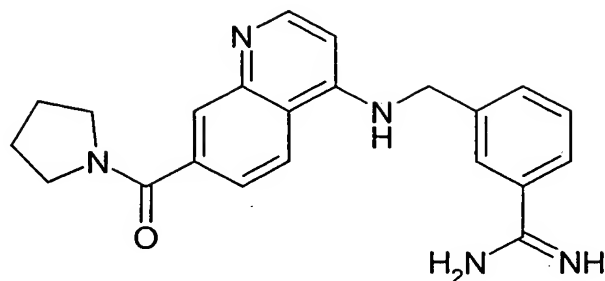
Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 390

$(M-H)^-$ = 388

Beispiel 3

3-[[7-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinolin-4-yl]aminomethyl]-benzamidin

38



Hergestellt analog Beispiel 2h aus 3-[[7-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinolin-4-yl]amino-methyl]-benzonitril und ethanolischer Salzsäure /Ammoniumcarbonat in Ethanol.

5 Ausbeute: 34 % der Theorie

R_F-Wert: 0.14 (Kieselgel; Dichlormethan / Methanol = 1:1 + 0.1 % Ammoniaklösung)

C₂₂H₂₃N₅O (373.45)

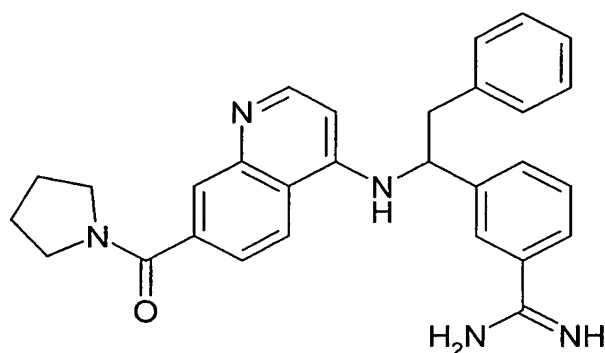
Massenspektrum: (M+H)⁺ = 374

(M-H)⁻ = 372

10

Beispiel 4

3-{2-Phenyl-1-[7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinolin-4-ylamino]-ethyl}-benzamidin



15

a. 3-Phenylmethylcarbonyl-benzonitril

10.0 g (60.4 mmol) 3-Cyanobenzoylchlorid, 7.7 ml (64.7 mmol) Benzylbromid und 2.0 g (2.85 mmol) Bis-(triphenylphosphin)-palladium-(II)-chlorid werden in 300 ml

20 Tetrahydrofuran vorgelegt und unter Eiskühlung mit 7.5 g (114.7 mmol) Zink portionsweise versetzt. Anschließend wird 30 Minuten unter Eiskühlung und 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Zink wird abgesaugt und die Lösung ein-

gedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Toluol / Aceton 100:1 eluiert wird.

Ausbeute: 6.8 g (41 % der Theorie)

R_f -Wert: 0.91 (Kieselgel; Dichlormethan / Methanol = 99:1)

5 $C_{15}H_{11}NO$ (221.26)

Massenspektrum: $(M-H)^+$ = 220

b. 3-(1-Amino-2-phenyl-ethyl)-benzonitril

6.8 g (24.6 mmol) 3-Phenylmethylcarbonyl-benzonitril werden in 160 ml Methanol
10 gelöst und nach Zugabe von 19.3 g (245.9 mmol) Ammoniumacetat, 1.6 g (24.6 mmol) Natrium-cyanborhydrid und 15.8 g Molekularsieb 4 Å 15 Minuten bei Raumtemperatur 4 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird auf Wasser gegossen und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert,
15 wobei mit Dichlormethan / Methanol 95:5 eluiert wird.

Ausbeute: 2.2 g (40 % der Theorie)

R_f -Wert: 0.10 (Kieselgel; Toluol / Aceton = 19:1)

$C_{15}H_{14}N_2$ (222.29)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 223

20

c. 3-{2-Phenyl-1-[7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinolin-4-yl]amino-ethyl}-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 2g aus 4-Chlor-7-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)-chinolin und 3-(1-Amino-2-phenyl-ethyl)-benzonitril bei 100°C.

Ausbeute: 85 % der Theorie

25 R_f -Wert: 0.43 (Kieselgel; Toluol / Ethanol = 4:1)

$C_{29}H_{26}N_4O$ (446.55)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 447

d. 3-{2-Phenyl-1-[7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinolin-4-yl]amino-ethyl}-benzamidin

30 Hergestellt analog Beispiel 2h aus 3-{2-Phenyl-1-[7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinolin-4-yl]amino-ethyl}-benzonitril und ethanolischer Salzsäure / Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 58 % der Theorie

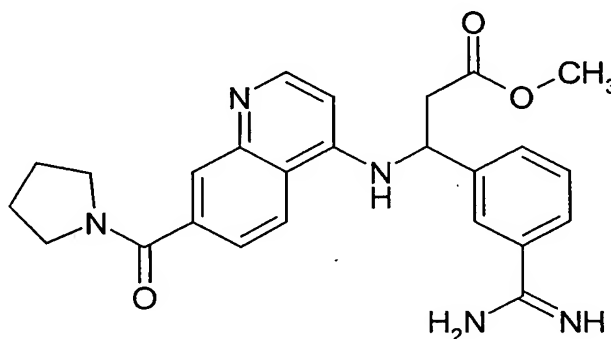
R_f -Wert: 0.30 (Kieselgel; Dichlormethan / Methanol = 1:1 + 0.1 % Ammoniaklösung)

$C_{29}H_{29}N_5O$ (463.58)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 464

5 Beispiel 5

3-{2-Methoxycarbonyl-1-[7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinolin-4-ylamino]-ethyl}-benzamidin-hydrochlorid



10

Hergestellt analog Beispiel 2h aus 3-{2-Methoxycarbonyl-1-[7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinolin-4-ylamino]-ethyl}-benzonitril und Salzsäure / Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 2.5 % der Theorie

15 R_f -Wert: 0.21 (Kieselgel; Dichlormethan / Methanol = 1:1 + 0.1 % Ammoniaklösung)

$C_{25}H_{27}N_5O_3 \times HCl$ (445.52/481.98)

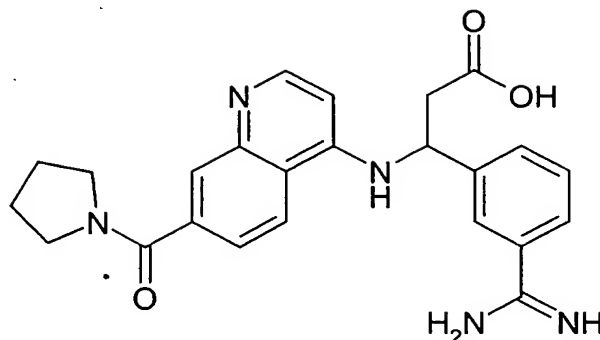
Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 446

$(M-H)^-$ = 444

20

Beispiel 6

3-{2-Hydroxycarbonyl-1-[7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinolin-4-ylamino]-ethyl}-benzamidin-hydrochlorid



35 mg (0.066 mmol) 3-{2-Methoxycarbonyl-1-[7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinolin-4-ylamino]-ethyl}-benzamidin-hydrochlorid werden in 5 ml 6 molarer Salzsäure 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Solvens abdestilliert, mit Toluol versetzt und eingedampft.

Ausbeute: 32 mg (96 % der Theorie)

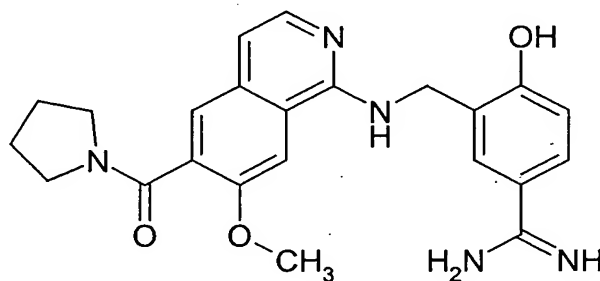
R_F-Wert: 0.2 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 8:2:0.01)

C₂₄H₂₅N₅O₃ x 2 HCl (431.49/504.42)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 432
(M-H)⁻ = 430

Beispiel 7

4-Hydroxy-3-{[7-methoxy-6-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-isochinolin-1-yl]aminomethyl}-benzamidin-hydrochlorid



a. (E)-3-(3-Brom-4-methoxy-phenyl)-acrylsäure

25.0 g (0.116 Mol) 3-Bromanisaldehyd werden unter leichtem Erwärmen in 120 ml Pyridin gelöst; anschließend werden 15.6 g (0.150 Mol) Malonsäure und 5.75 ml (0.058 Mol) Piperidin zugesetzt. Danach wird 2 Stunden bei 100°C (Gasentwicklung)

und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Solvens wird abdestilliert, der Rückstand mit 500 ml Eiswasser versetzt und mit Eisessig auf pH 4 – 5 gestellt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 29.7 g (99 % der Theorie)

5 $C_{10}H_9BrO_3$ (257.09)

Massenspektrum: $(M-H)^+$ = 255/57 (Bromisotope)

b. (E)-3-(3-Brom-4-methoxy-phenyl)-acrylsäureazid

14.9 g (58 mmol) (E)-3-(3-Brom-4-methoxy-phenyl)-acrylsäure werden in 285 ml

10 Aceton suspendiert, mit 8.1 ml (58 mmol) Triethylamin versetzt, bei $-2 - +2^\circ C$ werden 8.4 ml (77 mmol) Chlorameisensäureethylester zugetropft und 90 Minuten bei dieser Temperatur nachgerührt. Anschließend wird eine Lösung aus 5.6 g (87 mmol) Natriumazid in 15 ml Wasser zugetropft und 1 Stunde ohne Kühlung nachgerührt. Das Reaktionsprodukt wird in 800 ml Wasser eingerührt und abgesaugt.

15 Ausbeute: 15.6 g (86 % der Theorie)

$C_{10}H_8BrN_3O_2$ (282.09)

Massenspektrum: $(M)^+$ = 281/83 (Bromisotope)

c. 6-Brom-7-methoxy-2-isochinolin-1-on

20 Zu einer Lösung von 13.1 ml (55 mmol) Tributylamin in 250 ml Diphenylether werden bei $235^\circ C$ eine Suspension von 15.5 g (55 mmol) (E)-3-(3-Brom-4-methoxy-phenyl)-acrylsäureazid in 50 ml Diphenylether zugegeben und anschließend noch 2.5 Stunden bei $235^\circ C$ gehalten. Danach wird auf Raumtemperatur abgekühlt, in 800 ml n-Hexan eingerührt und der Niederschlag abgesaugt. Der Rückstand wird in 400 ml

25 Ethanol aufgeköcht, abgekühlt, abgesaugt und mit Ethanol / Ether gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 7.5 g (54 % der Theorie)

$C_{10}H_8BrNO_2$ (254.08)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 254/56 (Bromisotope)

30

d. 6-Brom-1-chlor-7-methoxy-isochinolin

4.6 g (18 mmol) 6-Brom-7-methoxy-2-isochinolin-1-on werden in 20 ml Phosphoroxychlorid 1.5 Stunden bei $110^\circ C$ gerührt. Das Solvens wird abdestilliert, der Rückstand mit Eis / Dichlormethan versetzt und mit 10 %iger Natronlauge auf pH 8 ge-

stellt. Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Dichlormethan eluiert wird.

Ausbeute: 2.6 g (53 % der Theorie)

$C_{10}H_7BrClNO$ (272.53)

5 Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 272/74/76 (Brom-Chlor-isotope)

e. 1-Chlor-7-methoxy-isochinolin-6-carbonsäure

Eine Lösung aus 2.3 g (8.4 mmol) 6-Brom-1-chlor-7-methoxy-isochinolin in 50 ml Tetrahydrofuran wird bei $-70^{\circ}C$ unter Stickstoffatmosphäre tropfenweise mit 5.8 ml (9.3 mmol) n-Butyllithium (1.6 molar in Tetrahydrofuran) versetzt. Anschließend wird 40 Minuten lang getrocknetes Kohlendioxid bei $-65 - -68^{\circ}C$ eingeleitet. Danach läßt man die Reaktion auf Raumtemperatur kommen und versetzt mit Eiswasser. Nun wird mit konz. Ammoniak alkalisch gestellt und mit Essigester extrahiert. Die wässrige Phase wird mit konz. Salzsäure angesäuert und mit Essigester extrahiert. Die organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Dichlormethan / (Methanol / Eisessig 19:1) 0 – 5 % eluiert wird.

Ausbeute: 950 mg (47 % der Theorie)

f. 1-Chlor-7-methoxy-6-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-isochinolin

Eine Lösung von 0.94 g (4.0 mmol) 1-Chlor-7-methoxy-isochinolin-6-carbonsäure in 5 ml N,N-Dimethylformamid mit 0.67 ml (6.0 mmol) N-Methylmorpholin und 0.42 ml (6.0 mmol) Pyrrolidin wird unter Stickstoff-Atmosphäre und Rühren bei Raumtemperatur mit 1,3 g (4,0 mmol) O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat versetzt. Nach 2.5 Stunden wird die Mischung in Eiswasser gegossen, der entstehende Niederschlag abfiltriert und mit wenig kaltem Wasser gewaschen.

Ausbeute: 1,15 g (35 % der Theorie).

$C_{15}H_{15}ClN_2O_2$ (290.75)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 291/93 (Chlorisotope)

g. 7-Methoxy-1-phenoxy-6-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-isochinolin

Ein Gemisch aus 0.34 g (1.17 mmol) 1-Chlor-7-methoxy-6-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-isochinolin, 2.2 g (23.4 mmol) Phenol und 0.14 g (2.5 mmol) pulverisiertem Kaliumhydroxid werden unter Stickstoffatmosphäre 22 Stunden bei $90^{\circ}C$ gerührt. Nach dem

Abkühlen wird mit Eiswasser versetzt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit 1 molarer Natronlauge gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird mit Ether verrührt und abgesaugt.

Ausbeute: 0.2 g (49 % der Theorie)

5 $C_{21}H_{20}N_2O_3$ (348.405)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 349

h. 4-Benzoyloxy-3-[[7-methoxy-6-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-isochinolin-1-yl]amino-methyl]-benzonitril

10 170 mg (0.49 mmol) 7-Methoxy-1-phenoxy-6-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-isochinolin und 607 mg (2.5 mmol) 3-Aminomethyl-4-benzoyloxy-benzonitril werden 8 Stunden auf 168°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Rückstand an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Dichlormethan / Methanol / Ammoniak 19:1:0.1 – 4:1:0.1 eluiert wird.

15 Ausbeute: 120 mg (50 % der Theorie)

$C_{30}H_{28}N_4O_3$ (492.58)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 493

i. 4-Hydroxy-3-[[7-methoxy-6-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-isochinolin-1-yl]amino-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

20 Hergestellt analog Beispiel 2h aus 4-Benzoyloxy-3-[[7-methoxy-6-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-isochinolin-1-yl]amino-methyl]-benzonitril und Salzsäure / Ammoniumcarbonat in Ethanol und anschließender Umsetzung analog Beispiel 2i mit Palladium auf Aktivkohle und Wasserstoff in Methanol.

25 Ausbeute: 52 % der Theorie

R_f -Wert: 0.63 (Kieselgel; Dichlormethan / Methanol = 3:1 + 1 % Essigsäure)

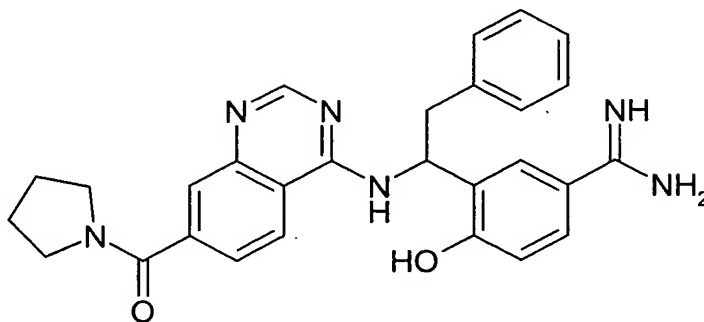
$C_{23}H_{25}N_5O_3 \times HCl$ (419.48/455.94)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 420

$(M+Cl)^+$ = 454/56 (Chlorisotope)

Beispiel 8

4-Hydroxy-3-{2-phenyl-1-[7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-ylamino]-ethyl}-benzamidin-hydrochlorid



a. 4-Oxo-3,4-dihydro-chinazolin-7-carbonsäure

25.0 g (0.13 Mol) Aminoterephthalsäure werden in 55 ml (1.3 Mol) Formamid eingetragen und danach 4.5 Stunden bei 155 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und in Eiswasser eingerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt und im Trockenschrank bei 70°C getrocknet.

Ausbeute: 22.6 g (86 % der Theorie)

$C_9H_6N_2O_3$ (190.16)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 191

$(M-H)^-$ = 189

b. 4-Chlor-chinazolin-7-carbonsäurechlorid

1.10 g (5.8 mmol) 4-Oxo-3,4-dihydro-chinazolin-7-carbonsäure werden in 15 ml Thionylchlorid und 1 ml Dimethylformamid 4 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird vom Unlöslichen abfiltriert und im Vakuum eingedampft.

Ausbeute: 1.3 g (quantitativ)

$C_9H_4Cl_2N_2O$ (227.05)

Massenspektrum: $(M)^+$ = 226/28 (Chlorisotope)

c. 4-Chlor-7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin

0.37 ml (4.4 mmol) Pyrrolidin werden in 10 ml Dichlormethan gelöst, bei - 50°C tropfenweise mit einer Suspension aus 1.0 g (4.4 mmol) 4-Chlor-chinazolin-7-carbonsäurechlorid in 35 ml Dichlormethan versetzt und 5 Minuten gerührt. An-

schließlich werden bei -65°C 0.53 ml (5.2 mmol) 10 molare Natronlauge zugetropft und danach noch 2 Stunden ohne Kühlung gerührt. Das Solvens wird abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Petrolether/ Essigester = 1:1 eluiert wird.

5 R_f -Wert: 0.35 (Kieselgel; Essigester + 1 % Ammoniak)

Ausbeute: 0.44 g (38 % der Theorie)

d. 2-(2-Benzoyloxy-5-cyano-phenyl)-3-phenyl-propionsäuremethylester

4.6 g (16.3 mmol) 4-Benzoyloxy-3-methoxycarbonylmethyl-benzonitril werden in 10 ml

10 Dimethylsulfoxid gelöst, mit 1.9 g (17 mmol) Kalium-tert.butylat versetzt und anschließend werden 2.0 ml (16.8 mmol) Benzylbromid zugetropft. Nach 2 Stunden wird mit Eiswasser verrührt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird mit Diisopropylether verrieben und abgesaugt.

15 Ausbeute: 3.7 g (61 % der Theorie)

R_f -Wert: 0.43 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 4:1)

e. 2-(2-Benzoyloxy-5-cyano-phenyl)-3-phenyl-propionsäure

3.7 g (9.9 mmol) 2-(2-Benzoyloxy-5-cyano-phenyl)-3-phenyl-propionsäuremethylester

20 werden in 40 ml Methanol suspendiert und nach Zugabe von 20 ml 1 molarer Natronlauge 1.5 Stunden bei 60°C gerührt. Danach wird das Methanol abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Ether extrahiert. Die wässrige Phase wird mit Eisessig auf pH 6 gebracht und das ausgefallene Produkt abgesaugt.

Ausbeute: 3.3 g (93 % der Theorie)

25 Schmelzpunkt: 169- 171 $^{\circ}\text{C}$

R_f -Wert: 0.2 (Reversed Phase RP8; 5%ige Natriumchloridlösung/Methanol = 1:3)

f. 1-(2-Benzoyloxy-5-cyano-phenyl)-N-tert.-butoxycarbonyl-2-phenyl-ethylamin

Eine Suspension von 3.5 g (9.7 mmol) 2-(2-Benzoyloxy-5-cyano-phenyl)-3-phenyl-

30 propionsäure in 35 ml tert. Butanol wird bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre mit 1.4 ml (9.8 mmol) Triethylamin und 2.2 ml (9.8 mmol) Phosphorsäuredi-phenylesterazid versetzt und 2.5 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Danach wird auf Raumtemperatur abgekühlt, portionsweise mit 0.88 g (7.8 mmol) Kalium-tert.butylat versetzt und eine Stunde nachgerührt. Anschließend wird auf Eiswasser gegossen,

der Niederschlag abgesaugt und an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Dichlormethan / Methanol + 1% Ammoniak (0 – 5%) eluiert wird.

Ausbeute: 2.2 g (52 % der Theorie)

R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel; Dichlormethan)

5

g. 1-(2-Benzoyloxy-5-cyano-phenyl)-2-phenyl-ethylamin

Hergestellt analog Beispiel 2d aus 1-(2-Benzoyloxy-5-cyano-phenyl)-N-tert.-butoxycarbonyl-2-phenyl-ethylamin und Salzsäure in Dioxan.

Ausbeute: 77 % der Theorie

10 R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel; Petrolether/Essigester/Ammoniak = 1:1:0.1)

h. 4-Benzoyloxy-3-{2-phenyl-1-[7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-ylamino]-ethyl}-benzonitril

15 Eine Lösung von 439 mg (1.3 mmol) 1-(2-Benzoyloxy-5-cyano-phenyl)-2-phenyl-ethylamin in 5 ml Acetonitril wird bei Raumtemperatur tropfenweise mit einer Lösung von 350 mg (1.3 mmol) 4-Chlor-7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin in 5 ml Acetonitril versetzt und nach Zugabe von 0.35 ml (2 mmol) N,N-Diisopropyl-ethylamin 8 Stunden bei 75°C gerührt. Das Solvens wird abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Petrolether / Essigester + 1 % Ammoniak (1:1 und 0:1)
20 eluiert wird.

Ausbeute: 0.46 g (62 % der Theorie)

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel; Essigester + 1 % Ammoniak)

i. 4-Hydroxy-3-{2-phenyl-1-[7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-ylamino]-ethyl}-benzamidin-hydrochlorid

25

Hergestellt analog Beispiel 2h aus 4-Benzoyloxy-3-{2-phenyl-1-[7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-ylamino]-ethyl}-benzonitril und Salzsäure / Ammonium-carbonat in Ethanol und anschließender Umsetzung analog Beispiel 2i mit Palladium auf Aktivkohle und Wasserstoff in Methanol.

30 Ausbeute: 78 % der Theorie (über 2 Stufen)

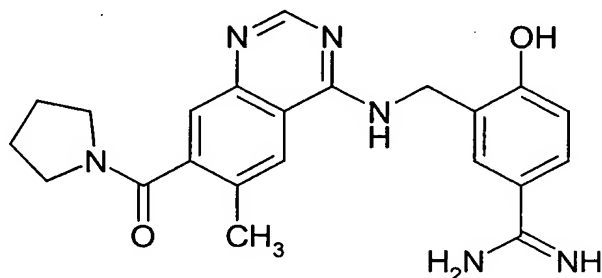
R_f-Wert: 0.65 (Reversed Phase RP8; 5%ige Natriumchloridlösung/Methanol = 1:3)

C₂₈H₂₈N₆O₂ x HCl (480.56/517.03)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 481

Beispiel 9

4-Hydroxy-3-[[6-methyl-7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]aminomethyl]-
5 benzamidin-hydrochlorid



Hergestellt analog Beispiel 2i aus 4-Benzoyloxy-3-[[6-methyl-7-(pyrrolidin-1-yl-
carbonyl)-chinazolin-4-yl]aminomethyl]-benzamidin-hydrochlorid, Palladium auf
10 Aktivkohle und Wasserstoff in Methanol.

Ausbeute: 87 % der Theorie

R_f-Wert: 0.45 (Reversed Phase RP8; 5%ige Natriumchloridlösung/Methanol = 1:2)

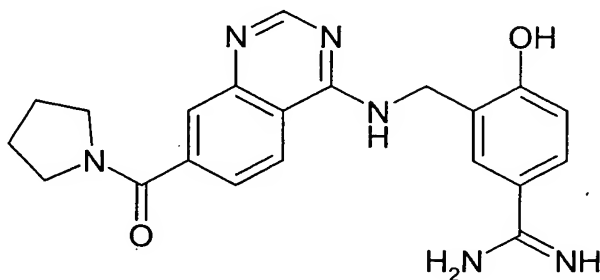
C₂₂H₂₄N₆O₂ x HCl (404.47/440.93)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 405

(M-H)⁻ = 403

Beispiel 10

4-Hydroxy-3-[[7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]aminomethyl]-benzamidin-
20 hydrochlorid



Hergestellt analog Beispiel 2i aus 4-Benzoyloxy-3-[[7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]aminomethyl]-benzamidin-hydrochlorid, Palladium auf Aktivkohle und Wasserstoff in Methanol.

Ausbeute: 83 % der Theorie

- 5 R_F -Wert: 0.73 (Reversed Phase RP8; 5%ige Natriumchloridlösung/Methanol = 1:3)

$C_{21}H_{22}N_6O_2 \times HCl$ (390.44/426.90)

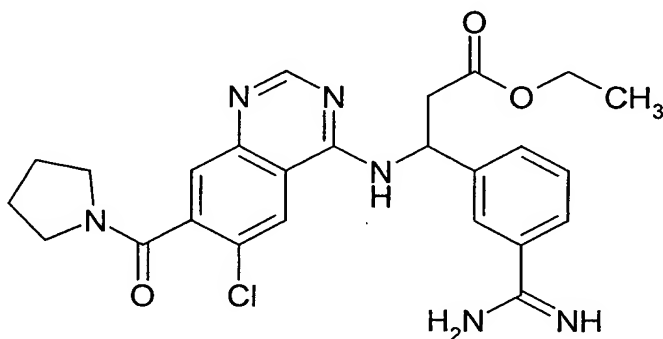
Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 391

$(M-H)^-$ = 389

10

Beispiel 11

3-(3-Amidino-phenyl)-3-[[6-chlor-7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]amino]-propionsäureethylester-acetat



15

a. 6-Chlor-chinazolin-4-on-7-carbonsäure-hydrochlorid

In 40 ml (1.0 mol) Formamid werden 16.0 g (74.2 mmol) 2-Amino-5-chlor-terephthalsäure eingetragen und die Mischung für 6 Stunden unter Rühren auf 155°C erhitzt.

- 20 Anschließend wird die Mischung im Vakuum konzentriert und bei 40°C mit 100 ml Isopropanol versetzt. Nach 30 Minuten wird der ausgefallene Kristallbrei abfiltriert, mit einer Mischung Ethylacetat/Diethylether 1:1 gewaschen und getrocknet. 3.25 g der angefallenen 11.85 g des Feststoffs werden daraufhin in 250 ml destilliertem Wasser gelöst und anschließend mit 25 ml 2n Salzsäurelösung versetzt. Die
- 25 Mischung wird mit weiteren 200 ml destilliertem Wasser verdünnt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird der Niederschlag abfiltriert, mit wenig destilliertem Wasser gewaschen und bei 40°C getrocknet.

Ausbeute: 3.78 g (48%)

R_F-Wert: 0.10 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol/Eisessig = 4:1:0.1)

C₉H₅ClN₂O₃ x HCl (224.60/261.07)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 225/227 (Chlorisotope)

5 b. 4,6-Dichlor-7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin

Hergestellt mittels einer Synthesesequenz analog den Beispielen 8b aus 6-Chlor-chinazolin-4-on, Thionylchlorid und N,N-Dimethylformamid und 8c aus 4,6-Dichlor-chinazolin-7-carbonsäurechlorid, Pyrrolidin und 10n Natronlauge in Dichlormethan.

Ausbeute: 37% über 2 Stufen

10 R_F-Wert: 0.45 (Kieselgel; Dichlormethan)

C₁₃H₁₁Cl₂N₃O (296.16)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 296/298/300 (Chlorisotope)

15 c. 3-[[6-Chlor-7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]amino]-3-(3-cyano-phenyl)-propionsäureethylester

592 mg (2.00 mmol) 4,6-Dichlor-7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin werden zusammen mit 459 mg (2.00 mmol) 3-Amino-3-(3-cyano-phenyl)-propionsäure-ethylester in 3 ml N,N-Dimethylformamid unter Stickstoff-Atmosphäre gelöst und 0.61 ml (2.20 mmol) Triethylamin zugefügt. Die Mischung wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird in Eiswasser eingegossen, der kristalline Niederschlag abfiltriert, mit wenig destilliertem Wasser gewaschen und bei 40°C getrocknet. Der Feststoff wird mit Petrolether/Diethylether 1:1 behandelt und getrocknet.

Ausbeute: 430 mg (45% der Theorie)

R_F-Wert: 0.60 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol 9:1)

25 C₂₅H₂₄ClN₅O₃ (477.96)

Massenspektrum: (M-H)⁺ = 476/478 (Chlorisotope)

d. 3-(3-Amidino-phenyl)-3-[[6-chlor-7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]amino]-propionsäureethylester-acetat

30 Hergestellt analog Beispiel 2h aus 3-[[6-Chlor-7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]amino]-3-(3-cyano-phenyl)-propionsäureethylester und Salzsäure / Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 25 % der Theorie

R_F-Wert: 0.35 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol/Eisessig = 4:1:0.1)

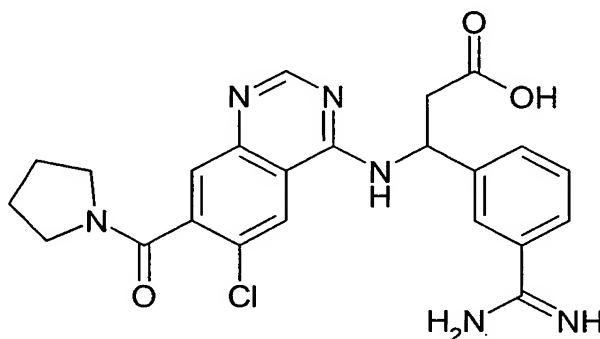
$C_{25}H_{27}ClN_6O_3 \times C_2H_4O_2$ (494.98/555.03)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 495/97 (Chlorisotope)
 $(M-H)^-$ = 493/95 (Chlorisotope)

5

Beispiel 12.

3-(3-Amidino-phenyl)-3-[[6-chlor-7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]amino]-propionsäure-hydrochlorid



10

Hergestellt analog Beispiel 6 aus 3-(3-Amidino-phenyl)-3-[6-chlor-7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]amino-propionsäureethylester-acetat und 6 molarer Salzsäure.

15 Ausbeute: 74 % der Theorie

R_f -Wert: 0.41 (Reversed Phase RP8; 5%ige Natriumchloridlösung/Methanol = 3:2)

$C_{23}H_{23}ClN_6O_3 \times HCl$ (466.92/503.39)

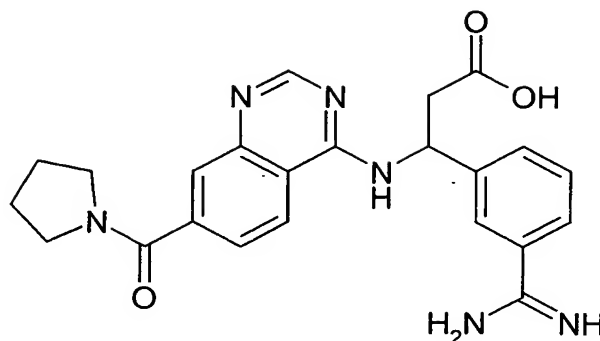
Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 467/69 (Chlorisotope)
 $(M-H)^-$ = 465/67 (Chlorisotope)

20

Beispiel 13

3-(3-Amidino-phenyl)-3-[[7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]amino]-propionsäure-hydrochlorid

25



130 mg (0.25 mmol) 3-(3-Amidino-phenyl)-3-[[7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]amino]-propionsäureethylester werden in 2 ml Wasser suspendiert und mit 0.65 ml 1N Natronlauge 4.5 h gerührt. Anschließend wird mit 1 N HCl auf pH 3 eingestellt, das Lösungsmittel wird abdestilliert, mit Methanol versetzt und filtriert. Zum Filtrat wird Diethylether gegeben, der ausgefallenen Niederschlag wird abgesaugt und in der Trockenpistole getrocknet.

Ausbeute: 77 % der Theorie

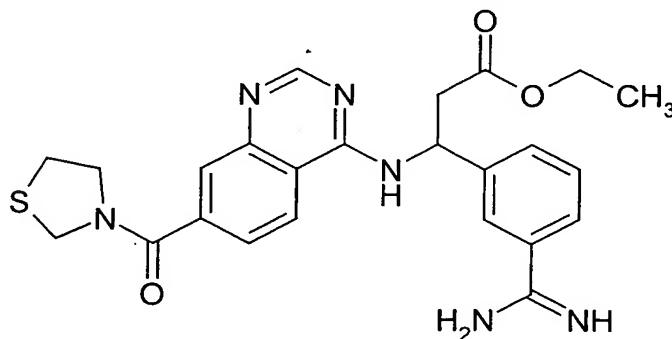
R_F-Wert: 0.5 (Reversed Phase RP8; 5%ige Natriumchloridlösung/Methanol = 2:3)

C₂₃H₂₄N₆O₃ x HCl (432.48/468.95)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 433

Beispiel 14

3-(3-Amidino-phenyl)-3-[[7-(thiazolidin-3-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]amino]-propionsäureethylester-hydrochlorid



Hergestellt analog Beispiel 2h aus 3-(3-Cyano-phenyl)-3-[[7-(thiazolidin-3-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]amino]-propionsäureethylester und Salzsäure / Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 29 % der Theorie

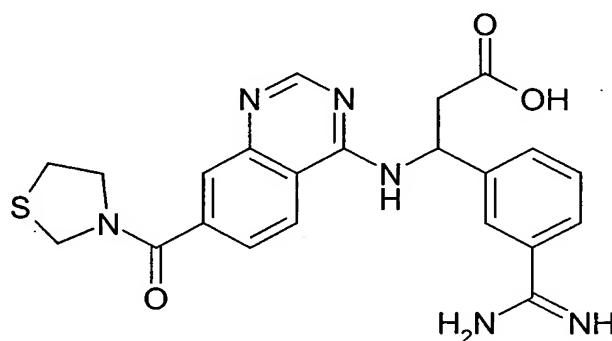
5 R_f -Wert: 0.17 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

$C_{24}H_{26}N_6O_3S \times HCl$ (478.57/551.49)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 479
 $(M-H)^-$ = 477

10 Beispiel 15

3-(3-Amidino-phenyl)-3-[[7-(thiazolidin-3-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]amino]-propionsäure-hydrochlorid



15

Hergestellt analog Beispiel 6 aus 3-(3-Amidino-phenyl)-3-[[7-(thiazolidin-3-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]amino]-propionsäureethylester und 6 molarer Salzsäure.

Ausbeute: 66 % der Theorie

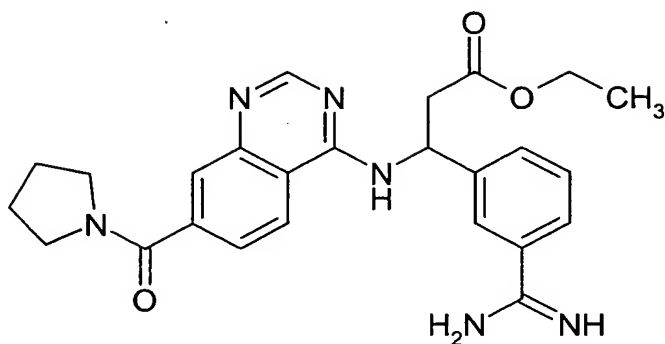
R_f -Wert: 0.53 (Reversed Phase RP8; 5%ige Natriumchloridlösung/Methanol = 2:3)

20 $C_{22}H_{22}N_6O_3S \times HCl$ (450.52/486.98)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 451
 $(M-H)^-$ = 449

25 Beispiel 16

3-(3-Amidino-phenyl)-3-[[7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]amino]-propionsäureethylester-acetat



Hergestellt analog Beispiel 2h aus 3-(3-Cyano-phenyl)-3-[7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-ylamino]-propionsäureethylester und Salzsäure / Ammoniumcarbonat in
5 Ethanol und anschließender chromatographischer Aufreinigung an Kieselgel, wobei mit Methylenchlorid : (Methanol/Essigsäure 19/1) 9:1 eluiert wird.

Ausbeute: 76 % der Theorie

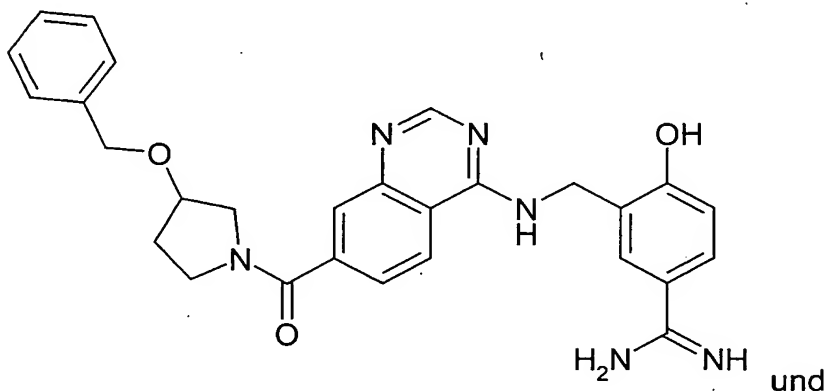
R_F-Wert: 0.43 (Reversed Phase RP8; 5%ige Natriumchloridlösung/Methanol = 2:3)

C₂₅H₂₈N₆O₃ x C₂H₄O₂ (460.53/520.59)

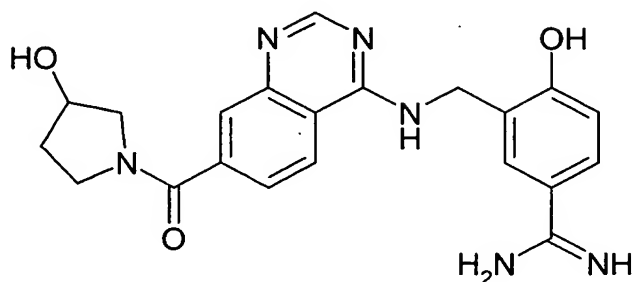
10 Massenspektrum: (M+H)⁺ = 461

Beispiel 17 und 18

Rac-3-[[7-(3-Benzoyloxy-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]aminomethyl]-4-
15 hydroxy-benzamidin-acetat (17)



Rac-3-[[7-(3-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]aminomethyl]-4-
hydroxy-benzamidin-acetat (18)



Hergestellt analog Beispiel 2i aus 3-[[7-(3-Benzoyloxy- pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-
chinazolin-4-yl]aminomethyl]-4-benzoyloxy-benzamidin-dihydrochlorid, Palladium auf
5 Aktivkohle und Wasserstoff in Methanol und anschließender chromatographischer
Reinigung an Kieselgel, wobei mit Methylenchlorid : (Methanol/Essigsäure 19/1) 9:1 -
> 6:1 eluiert wird.

Ausbeute **17**: 51 % der Theorie

R_f-Wert **17**: 0.51 (Reversed Phase RP8; 5%ige Natriumchloridlösung/Methanol = 1:3)

10 **17**: C₂₈H₂₈N₆O₃ x C₂H₄O₂ (496.57/557.61)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 497

(M-H)⁻ = 495

Ausbeute **18**: 9 % der Theorie

15 R_f-Wert **18**: 0.66 (Reversed Phase RP8; 5%ige Natriumchloridlösung/Methanol = 1:3)

18: C₂₁H₂₂N₆O₃ (406.45)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 407

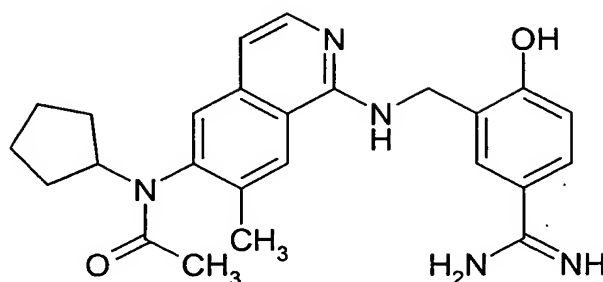
(M-H)⁻ = 405

20

Beispiel 19

3-[[6-(N-Acetyl-N-cyclopentylamino)-7-methyl-isochinolin-1-yl]aminomethyl]-4-
hydroxy-benzamidin-hydrochlorid

56



a. (E)-3-(3-Acetylamino-4-methyl-phenyl)-acrylsäureazid

Hergestellt analog Beispiel 7b aus (E)-3-(3-Acetyl-amino-4-methyl-phenyl)-acrylsäure, Chlorameisensäureethylester, Natriumazid und Triethylamin in Aceton / Wasser.

Ausbeute: 80 % der Theorie

$C_{12}H_{12}N_4O_2$ (244.25)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 245

$(M-H)^-$ = 243

b. N-(7-Methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isochinolin-6-yl)-acetamid

Hergestellt analog Beispiel 7c aus (E)-3-(3-Acetylamino-4-methyl-phenyl)-acrylsäureazid und Tributylamin in Diphenylether.

Ausbeute: 26 % der Theorie

$C_{12}H_{12}N_2O_2$ (216.24)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 217

$(M-H)^-$ = 215

c. 6-Amino-7-methyl-2H-isochinolin-1-on

3.5 g (16.2 mmol) N-(7-Methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isochinolin-6-yl)-acetamid werden in 20 ml Ethanol suspendiert und nach Zugabe von 4.8 ml konz. Salzsäure 1 Stunde zum Rückfluß erhitzt. Das Ethanol wird abdestilliert, der Rückstand in Wasser gelöst, mit konz. Ammoniak auf pH 10 gestellt und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt.

Ausbeute: 2.4 g (85 % der Theorie)

$C_{10}H_{10}N_2O$ (174.20)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 175

d. 6-Cyclopentylamino-7-methyl-2H-isochinolin-1-on

2.4 ml (27.6 mmol) Cyclopentanon und 2.4 g (13.8 mmol) 6-Amino-7-methyl-2H-isochinolin-1-on werden in 25 ml Tetrahydrofuran suspendiert und nach Zugabe von 0.95 ml (16.6 mmol) Eisessig und 7.0 g (33.2 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid 4 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach Stehen über Nacht wird das Solvens abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumchlorid gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Petrol-
ether / Essigester (3:2 und 0:1) eluiert wird.

Ausbeute: 1.2 g (36 % der Theorie)

$C_{15}H_{18}N_2O$ (242.32)

Massenspektrum: $(M+Na)^+$ = 265

e. N-(1-Chlor-7-methyl-isochinolin-6-yl)-cyclopentylamin

Hergestellt analog Beispiel 7d aus 6-Cyclopentylamino-7-methyl-2H-isochinolin-1-on und Phosphoroxchlorid.

Ausbeute: 85 % der Theorie

$C_{15}H_{17}ClN_2$ (260.77)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 261/63 (Chlorisotope)

f. N-(1-Chlor-7-methyl-isochinolin-6-yl)-N-cyclopentyl-acetamid

0.95 g (3.6 mmol) N-(1-Chlor-7-methyl-isochinolin-6-yl)-cyclopentylamin werden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst und nach Zugabe von 3.2 g (65.6 mmol) Natriumhydrid (50 %ige Lösung in Öl) 30 Minuten bei 40 °C gerührt. Anschließend werden 7 ml (98.3 mmol) Acetylchlorid zugesetzt und 2.5 Stunden bei 70°C gerührt. Danach wird das Solvens abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Petrolether / Essigester (7:3 und 3:2) eluiert wird.

Ausbeute: 0.8 g (72 % der Theorie)

$C_{17}H_{19}ClN_2O$ (302.91)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 303/05 (Chlorisotope)

g. N-Cyclopentyl-N-(7-methyl-1-phenoxy-isochinolin-6-yl)-acetamid

Hergestellt analog Beispiel 7g aus N-(1-Chlor-7-methyl-isochinolin-6-yl)-N-cyclopentyl-acetamid und Kaliumhydroxid in Phenol.

Ausbeute: 99 % der Theorie

$C_{23}H_{24}N_2O_2$ (360.46)

5 Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 361

h. 3-[[6-(N-Acetyl-cyclopentylamino)-7-methyl-isochinolin-1-yl]aminomethyl]-4-benzyloxy-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 7h aus N-Cyclopentyl-N-(7-methyl-1-phenoxy-isochinolin-6-yl)-acetamid und 3-Aminomethyl-4-benzyloxy-benzonitril.

Ausbeute: 59 % der Theorie

$C_{32}H_{32}N_4O_2$ (504.63)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 505

$(M-H)^-$ = 503

i. 3-[[6-(N-Acetyl-cyclopentyl-amino)-7-methyl-isochinolin-1-yl]aminomethyl]-4-hydroxy-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2h aus 4-Benzyloxy-3-[[6-(N-acetyl-cyclopentylamino)-7-methyl-isochinolin-1-yl]aminomethyl]-benzonitril und Salzsäure / Ammoniumcarbonat in Ethanol und anschließender Umsetzung analog Beispiel 2i mit Palladium auf Aktivkohle / Wasserstoff in Methanol.

Ausbeute: 77 % der Theorie über 2 Stufen

R_f -Wert: 0.47 (Reversed Phase RP8; 5 %ige Natriumchloridlösung / Methanol = 1:3)

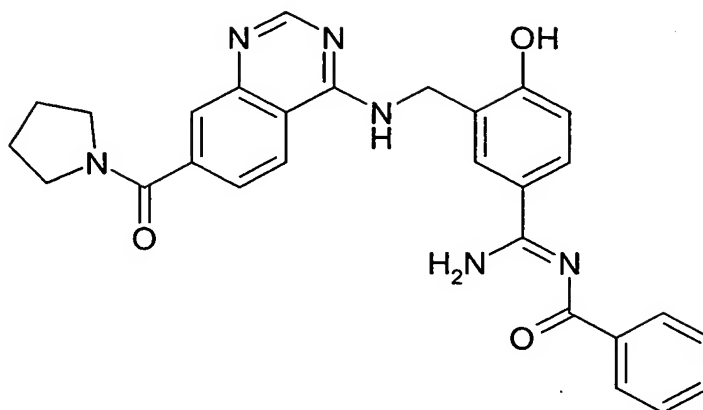
$C_{25}H_{29}N_5O_2 \times HCl$ (431.54/468.00)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 432

$(M-H)^-$ = 430

Beispiel 20

N-Benzoyl-4-hydroxy-3-[[7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]aminomethyl]-benzamidin



853 mg (2.00 mmol) 4-Hydroxy-3-[[7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]amino-methyl]-benzamidin-hydrochlorid werden in 2.5 ml N,N-Dimethylformamid suspendiert, mit 0.84 ml (6.0 mmol) Triethylamin versetzt und 5 Minuten gerührt. Anschließend wird eine Lösung von 486 mg (2.00 mmol) 4-Nitrophenylbenzoesäure in 7.5 ml N,N-Dimethylformamid bei 10 °C zugetropft und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird auf Eiswasser gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Essigester/Ethanol 9:1 plus 7.5 % Ammoniak (5 – 10%) eluiert wird.

Ausbeute: 70 mg (7 % der Theorie)

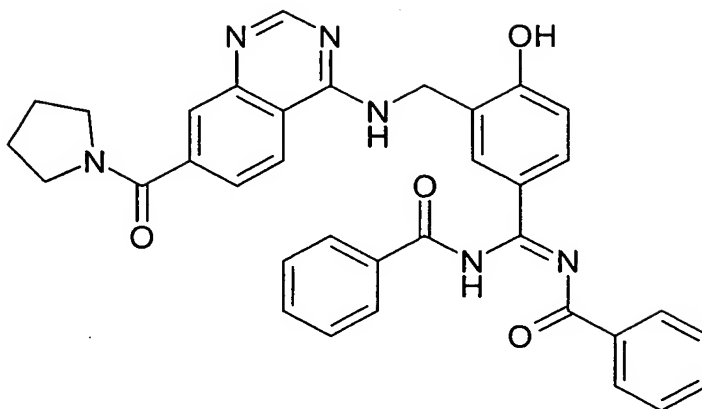
R_F-Wert: 0.45 (Kieselgel; Essigester/Ethanol = 9:1 + wenige Tropfen Ammoniak)

C₂₈H₂₆N₆O₃ (494.55)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 495
(M-H)⁻ = 493

Beispiel 21

N,N'-Dibenzoyl-4-hydroxy-3-[[7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]amino-methyl]-benzamidin-hydrochlorid



426 mg (1.00 mmol) 4-Hydroxy-3-[[7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]amino-methyl]-benzamidin-hydrochlorid werden in 10 ml Wasser und 15 ml Aceton suspendiert, mit 0.38 ml (3.3 mmol) Benzoylchlorid versetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 0.54 g (4.0 mmol) Kaliumcarbonat zugesetzt und 16 Stunden gerührt. Das Aceton wird abdestilliert, der Rückstand mit Wasser verrieben und abgesaugt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Essigester / Ethanol 9:1 plus 7.5 % Ammoniak (2 – 20%) eluiert wird.

10 Ausbeute: 90 mg (15 % der Theorie)

R_F-Wert: 0.59 (Kieselgel; Essigester/Ethanol = 9:1 + wenige Tropfen Ammoniak)

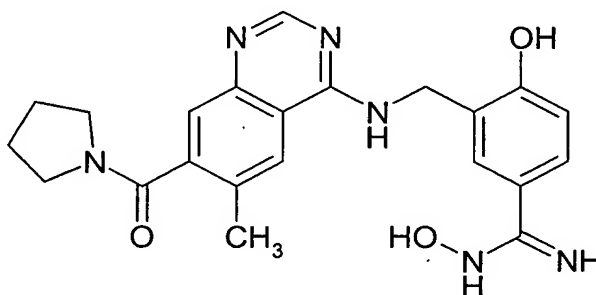
C₃₅H₃₀N₆O₄ (598.66)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 599

15

Beispiel 22

N-Hydroxy-4-hydroxy-3-[[6-methyl-7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]amino-methyl]-benzamidin



a. N-Hydroxy-4-benzyloxy-3-[[6-methyl-7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]aminomethyl]-benzamidin

0.300 g (0.628 mmol) 4-Benzyloxy-3-[[6-methyl-7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]aminomethyl]-benzonitril werden in 15 ml Methanol gelöst und sukzessiv mit 0.125 g (1.52 mmol) Natriumacetat in 0.25 ml Wasser und 0.106 g (1.52 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid in 0.25 ml Wasser versetzt und zum Sieden erhitzt. Nach 2 Stunden wird nochmals mit 0.2 g Natriumacetat und 0.18 g Hydroxylaminhydrochlorid versetzt und weitere 3 Stunden zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand durch zweimaliges Chromatographieren an Kieselgel gereinigt (1. Säule: Methylenchlorid : (Methanol/Ammoniak 19/1) 100:0 -> 70:30; 2. Säule: Methylenchlorid/Methanol 98:2 -> 94:6).

Ausbeute: 50 mg (16 % der Theorie)

R_F-Wert: 0.55 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₉H₃₀N₆O₃ (510.60)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 511
(M-H)⁻ = 509
(M+HCOO)⁻ = 555

b. N-Hydroxy-4-hydroxy-3-[[6-methyl-7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]aminomethyl]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2i aus N-Hydroxy-4-benzyloxy-3-[[6-methyl-7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]aminomethyl]-benzamidin, Palladium auf Aktivkohle und Wasserstoff in Methanol.

Ausbeute: 97 % der Theorie

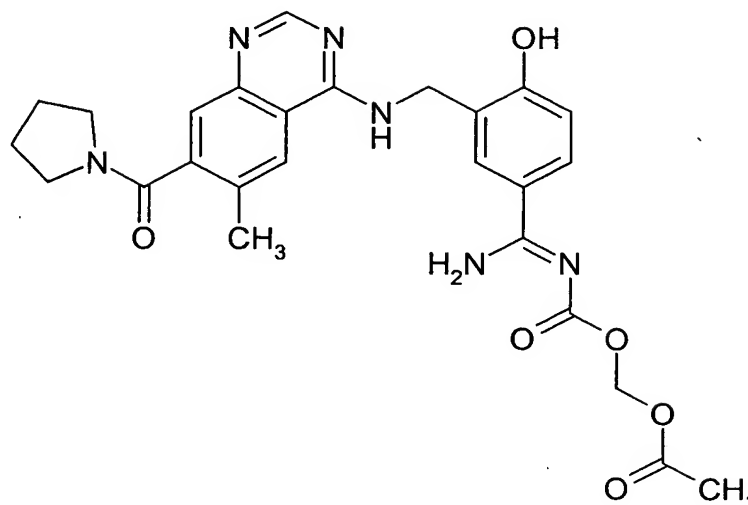
R_F-Wert: 0.45 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₂H₂₄N₆O₃ (420.48)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 421
(M-H)⁻ = 419

Beispiel 23

N-Acetoxymethoxycarbonyl-4-hydroxy-3-[[6-methyl-7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]aminomethyl]-benzamidin



a. N-Acetoxy-methoxycarbonyl-4-benzyloxy-3-[[6-methyl-7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]aminomethyl]-benzamidin

5 0.495 g (1.00 mmol) 4-Benzyloxy-3-[[6-methyl-7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]aminomethyl]-benzamidin werden in 25 ml Methylenchlorid suspendiert, mit 0.42 ml (3.0 mmol) Triethylamin und 0.306 g (1.20 mmol) 4-Acetoxy-methoxycarbonyloxy-nitrobenzol versetzt und 2.5 Stunden zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf ca. 3 ml konzentriert und durch Chromatographie mit Kieselgel gereinigt

10 (Methylenchlorid/Methanol 19:1).

Ausbeute: 300 mg (49 % der Theorie)

R_f -Wert: 0.69 (Kieselgel; Essigester/Ethanol = 9:1 + einige Tropfen Ammoniak)

$C_{33}H_{34}N_6O_6$ (610.66)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 611

$(M+HCOO)^-$ = 655

b. N-Acetoxy-methoxycarbonyl-4-hydroxy-3-[[6-methyl-7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]aminomethyl]-benzamidin

20 Hergestellt analog Beispiel 2i aus N-Acetoxy-methoxycarbonyl-4-benzyloxy-3-[[6-methyl-7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]aminomethyl]-benzamidin, Palladium auf Aktivkohle und Wasserstoff in Methanol.

Ausbeute: 30 % der Theorie

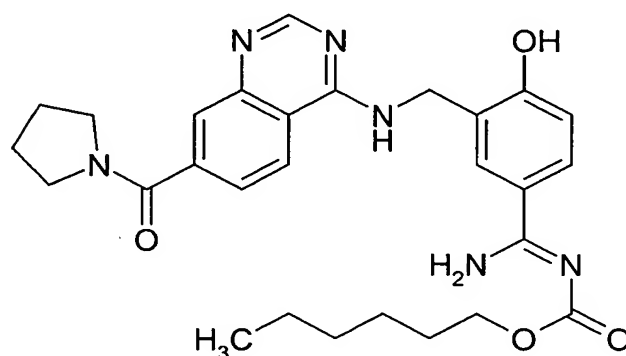
R_f -Wert: 0.65 (Kieselgel; Essigester/Ethanol = 9:1 + einige Tropfen Ammoniak)

$C_{26}H_{28}N_6O_6$ (520.55)

25 Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 521

Beispiel 24

- 5 N-(n-Hexyloxycarbonyl)-4-hydroxy-3-[[7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]-aminomethyl]-benzamidin



- 0.390 g (1.00 mmol) 4-Hydroxy-3-[[7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]amino-
10 methyl]-benzamidin werden in 15 ml Methylenchlorid suspendiert, mit 0.289 g (1.08 mmol) 4-n-Hexyloxycarbonyloxy-nitrobenzol und 0.70 ml (5.0 mmol) Triethylamin versetzt und 2.5 h zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und konzentriert. Nach chromatographischer Reinigung erhält man die Titelverbindung
15 (Kieselgel, Essigester/Methanol 100:0 -> 80:20).

Ausbeute: 20 mg (4 % der Theorie)

R_f-Wert: 0.63 (Kieselgel; Essigester/Ethanol = 9:1)

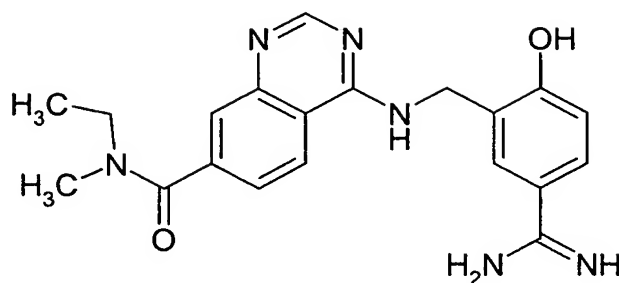
C₂₈H₃₄N₆O₄ (518.621)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 519

20

Beispiel 25

- 25 3-[[7-(N-Ethyl-N-methyl-aminocarbonyl)-chinazolin-4-yl]aminomethyl]-4-hydroxy-benzamidin-hydrochlorid



Hergestellt analog Beispiel 2i aus 4-Benzoyloxy-3-[[7-(thiazolidin-3-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]aminomethyl]-benzamidin-dihydrochlorid, Palladium auf Aktivkohle und Wasserstoff in Methanol und anschließender chromatographischer Reinigung.
Ausbeute: 17 % der Theorie

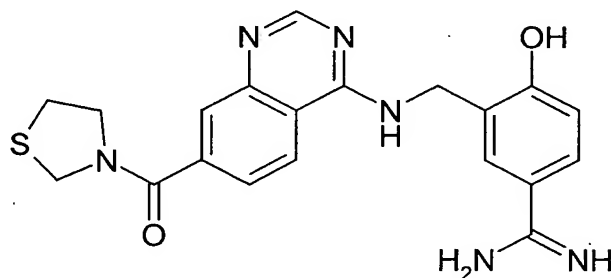
R_f-Wert: 0.50 (Reversed Phase RP8; 5%ige Natriumchloridlösung/Methanol = 4:6)

C₂₀H₂₂N₆O₂ x 2 HCl (378.44/451.36)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 379

Beispiel 26

4-Hydroxy-3-[[7-(thiazolidin-3-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]aminomethyl]-benzamidin-dihydrochlorid



0.210 g (0.367 mmol) 4-Benzoyloxy-3-[[7-(thiazolidin-3-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]-aminomethyl]-benzamidin-dihydrochlorid und 0.435 g (2.94 mmol) Pentamethylbenzol werden in 5 ml Trifluoressigsäure 18 h bei 60°C und nach erneutem Zusatz von 80 mg Pentamethylbenzol noch 3 h bei 70°C erhitzt. Anschließend wird eingengt und über eine Kieselgelsäule gereinigt (Methylenchlorid/Methanol 90:10 -> 80:20).

Ausbeute: 91 % der Theorie

R_F-Wert: 0.55 (Reversed Phase RP8; 5%ige Natriumchloridlösung/Methanol = 4:6)

C₂₀H₂₀N₆O₂S x 2 HCl (408.49/481.41)

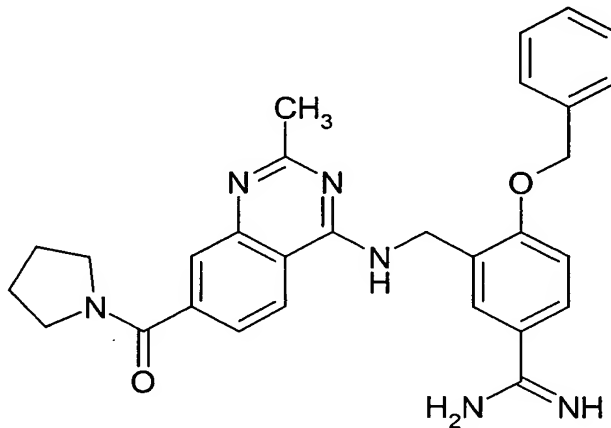
Massenspektrum: (M+H)⁺ = 409

(M+H)⁻ = 407

5

Beispiel 27

4-Benzoyloxy-3-[[2-methyl-7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]aminomethyl]-benzamidin-hydrochlorid



10

Hergestellt analog Beispiel 2h aus 4-Benzoyloxy-3-[[2-methyl-7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]aminomethyl]-benzonitril und Salzsäure / Ammonium-carbonat in Ethanol.

15

Ausbeute: 25 % der Theorie

R_F-Wert: 0.11 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

C₂₉H₃₀N₆O₂ x HCl (494.60/531.06)

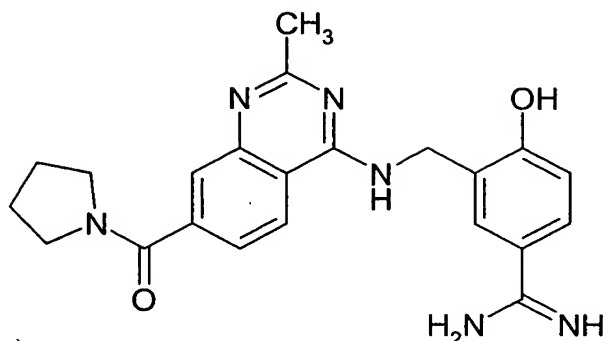
Massenspektrum: (M+H)⁺ = 495

20

Beispiel 28

4-Hydroxy-3-[[2-methyl-7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]aminomethyl]-benzamidin-hydrochlorid

66



Hergestellt analog Beispiel 2i aus 4-Benzoyloxy-3-[[2-methyl-7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]aminomethyl]-benzamidin-hydrochlorid, Palladium auf Aktivkohle und Wasserstoff in Methanol.

Ausbeute: 96 % der Theorie

R_f-Wert: 0.57 (Reversed Phase RP8; 5%ige Natriumchloridlösung/Methanol = 4:6)

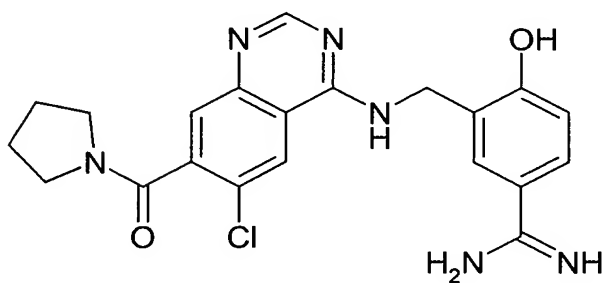
C₂₂H₂₄N₆O₂ x HCl (404.48/440.94)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 405

(M-H)⁻ = 403

Beispiel 29

4-Hydroxy-3-[[6-chlor-7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]aminomethyl]-benzamidin-acetat



a. 2-Amino-5-chlor-terephthalsäuredimethylester

104 g (0.50 mol) Aminoterephthalsäuredimethylester werden in 750 ml Methylenchlorid gelöst und bei 0°C mit 77 ml (0.96 mol) Sulfurylchlorid versetzt. Anschließend wird 1 Stunde zum Sieden erhitzt, mit 200 ml Diethylether versetzt, und der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert.

Ausbeute: 23 % der Theorie

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 6:4)

C₁₀H₁₀ClNO₄ (243.65)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 244/246 (Chlorisotope)

5

b. 4-Hydroxy-3-[[6-chlor-7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]aminomethyl]-benzamidin-acetat

Die Titelverbindung wird aus 2-Amino-5-chlor-terephthalsäuredimethylester nach Verseifung mit Natronlauge analog Bsp. 13 und der Synthesesequenz analog Bsp.: 8a, 8b, 8c, 8h, 2h und abschließender Debenzylierung mit Palladium/Kohle in Methanol analog Bsp. 2i und chromatographischer Reinigung (Kieselgel: Methylenchlorid/Ethanol 9:1-7:3 + 1% Eisessig) hergestellt.

Ausbeute: 13 % der Theorie (letzte Stufe)

R_f-Wert: 0.65 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol 7:3 + 1% Eisessig)

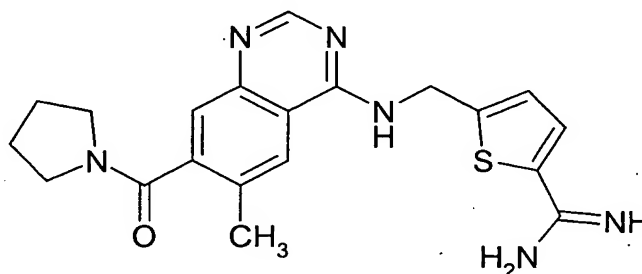
C₂₁H₂₁ClN₆O₂ x C₂H₄O₂ (424.90/484.95)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 425/427 (Chlorisotope)

(M-H)⁻ = 423/425 (Chlorisotope)

Beispiel 30

5-[[6-Methyl-7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]aminomethyl]-thiophen-2-amidin-hydrochlorid



25

Hergestellt analog Beispiel 2h aus 5-[[6-Methyl-7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]aminomethyl]-thiophen-2-nitril und Salzsäure / Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 56 % der Theorie

$C_{20}H_{22}N_6OS \times HCl$ (394.50/430.96)

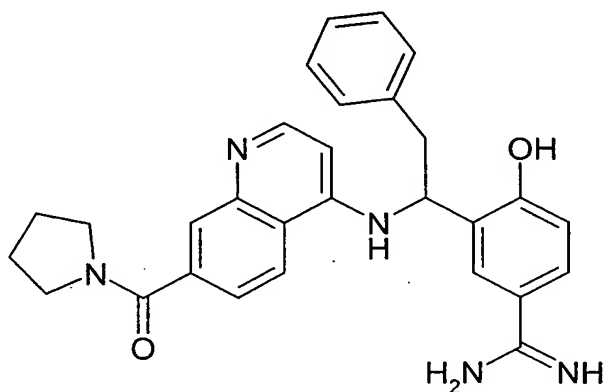
Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 395
 $(M+Cl)^-$ = 429/431 (Chlorisotope)
 $(M-H)^-$ = 393

5

Beispiel 31

4-Hydroxy-3-{2-phenyl-1-[7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinolin-4-ylamino]-ethyl}-benzamidin-hydrochlorid

10



Hergestellt analog Beispiel 2i aus 4-Benzoyloxy-3-{2-phenyl-1-[7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinolin-4-ylamino]-ethyl}-benzamidin-hydrochlorid, Palladium auf Aktivkohle und Wasserstoff in Methanol.

15

Ausbeute: 75 % der Theorie

R_f -Wert: 0.69 (Kieselgel; Acetonitril / Chloroform / Wasser / Ameisensäure 75:20:10:15)

$C_{29}H_{29}N_5O_2 \times HCl$ (479.58/516.05)

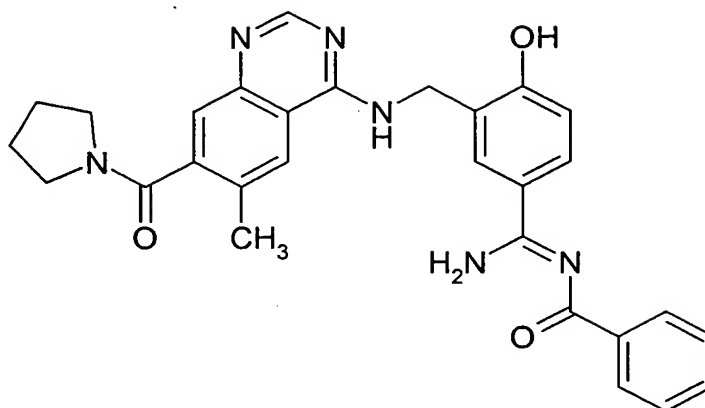
20

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 480-

Beispiel 32

N-Benzoyl-4-hydroxy-3-{[6-methyl-7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]aminomethyl}-benzamidin

25



a. N-Benzoyl-4-benzyloxy-3-[[6-methyl-7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]aminomethyl]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 20 aus 4-Benzyloxy-3-[[6-methyl-7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]aminomethyl]-benzamidin, 4-Nitrophenyl-benzoat und Triethylamin in N,N-Dimethylformamid.

Ausbeute: 7.1 %

R_F-Wert: 0.45 (Kieselgel; Ethylacetat / Ethanol 9:1 + 0,5% Ammoniak-Lösung)

10 C₂₈H₂₆N₆O₃ (494.56).

b. N-Benzoyl-4-hydroxy-3-[[6-methyl-7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-ylamino]-methyl]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2i aus N-Benzoyl-4-benzyloxy-3-[[6-methyl-7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]aminomethyl]-benzamidin, Palladium auf Aktivkohle und Wasserstoff in Methanol.

Ausbeute: 34 % der Theorie

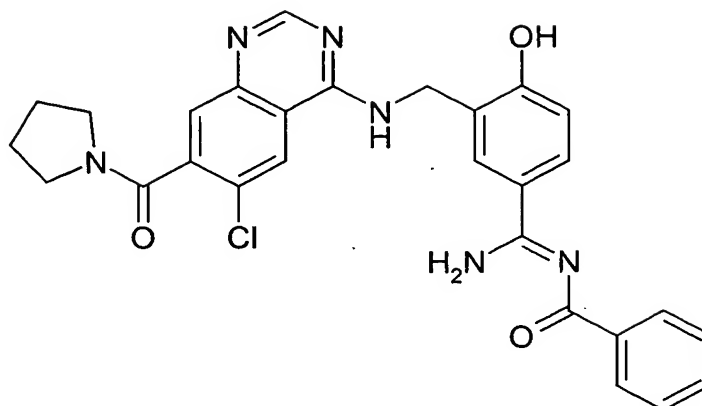
R_F-Wert: 0.36 (Kieselgel; Ethylacetat / Ethanol 9:1 + 0.5% Ammoniak-Lösung)

C₂₉H₂₈N₆O₃ (508.56)

20 Massenspektrum: (M+H)⁺ = 509

Beispiel 33

25 N-Benzoyl-3-[[6-chlor-7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]aminomethyl]-4-hydroxy-benzamidin



Hergestellt analog Beispiel 24 aus 4-Benzoyloxy-3-[[6-chlor-7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]aminomethyl]-benzamidin, 4-Nitrophenyl-benzoat und Triethylamin in Dichlormethan und anschließender Umsetzung analog Beispiel 2i mit Palladium auf Aktivkohle / Wasserstoff in Methanol.

Ausbeute: 26 % der Theorie über 2 Stufen

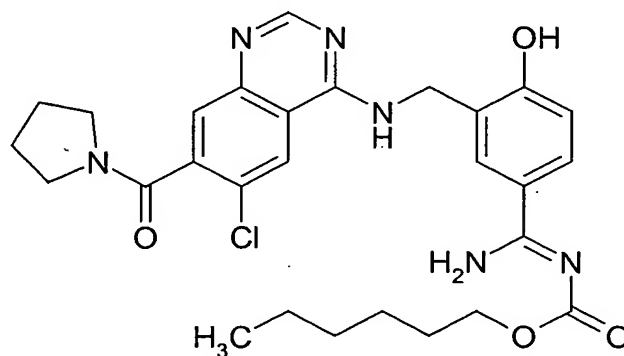
R_f-Wert: 0.71 (Kieselgel; Dichlormethan / Ethanol 9:1)

C₂₈H₂₅ClN₆O₃ (529.00)

10 Massenspektrum: (M+H)⁺ = 529/531 (Chlorisotope)

Beispiel 34

15 3-[[6-Chlor-7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]aminomethyl]-N-(n-hexyloxycarbonyl)-4-hydroxy-benzamidin



a. 4-Benzoyloxy-3-[[6-chlor-7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]aminomethyl]-N-(n-hexyloxycarbonyl)-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 24 aus 4-Benzylloxy-3-[[6-chlor-7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]aminomethyl]-benzamidin, O-(n-Hexyl)-O'-(p-nitrophenyl)-carbonat und Triethylamin in Dichlormethan.

Ausbeute: 67 %

5 R_f -Wert: 0.75 (Kieselgel; Dichlormethan / Ethanol 9:1)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 643/645 (Chlorisotope)

$C_{35}H_{39}ClN_6O_4$ (643,19).

10 b. 3-[[6-Chlor-7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]aminomethyl]-N-(n-hexyloxycarbonyl)-4-hydroxy-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2i aus 4-Benzylloxy-3-[[6-chlor-7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]aminomethyl]-N-(n-hexyloxycarbonyl)-benzamidin, Palladium auf Aktivkohle und Wasserstoff in Methanol.

Ausbeute: 51 % der Theorie

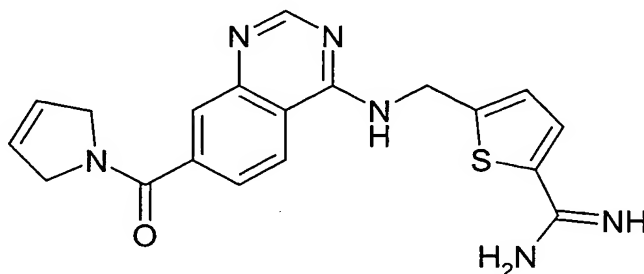
15 R_f -Wert: 0.70 (Kieselgel; Ethylacetat / Ethanol 9:1)

$C_{28}H_{33}ClN_6O_4$ (553.07)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 553/555 (Chlorisotope)

20 Beispiel 35

2-Amidino-5-[[7-(2,5-dihydropyrrol-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]aminomethyl]-thiophen-hydrochlorid



25

Hergestellt analog Beispiel 2h aus 2-Cyano-5-[[7-(2,5-dihydropyrrol-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]aminomethyl]-thiophen und Chlorwasserstoff / Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 38 % der Theorie

R_F-Wert: 0.1 (Kieselgel; Ethylacetat / Ethanol 8:2)

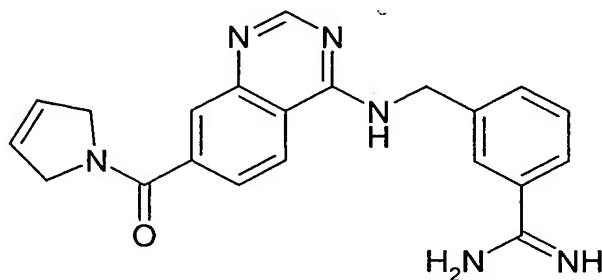
C₁₉H₁₈N₆OS * HCl (414.92 / 378.46)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 379

5

Beispiel 36

3-[[7-(2,5-Dihydropyrrol-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]aminomethyl]-benzamidin-hydrochlorid



10

Hergestellt analog Beispiel 2h aus 3-[[7-(2,5-dihydropyrrol-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]aminomethyl]-benzonitril und Chlorwasserstoff / Ammoniumcarbonat in Ethanol.
Ausbeute: 91 % der Theorie

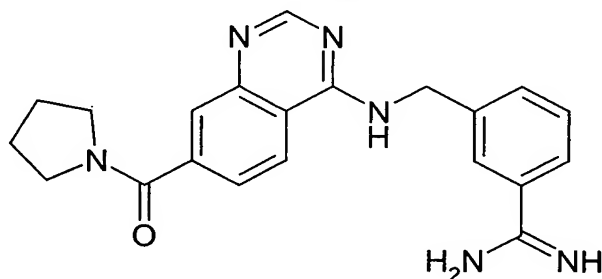
15 R_F-Wert: 0.07 (Kieselgel; Dichlormethan / Ethanol 8:2)

C₂₁H₂₀N₆O * HCl (408.89 / 372.43)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 373

20 Beispiel 37

3-[[7-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]aminomethyl]-benzamidin-hydrochlorid



150 mg (0.37 mmol) 3-[[7-(2,5-Dihydropyrrol-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]amino-methyl]-benzamidin-hydrochlorid werden in 5.0 ml Methanol gelöst, mit 15 mg Platindioxid versetzt und für 2.5 Stunden bei 3 bar unter Wasserstoff-Atmosphäre hydriert. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in Ethanol

5 aufgenommen und über Kieselgel filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum vom Lösungsmittel befreit.

Ausbeute: 50 mg gelbe Kristalle (33 % der Theorie)

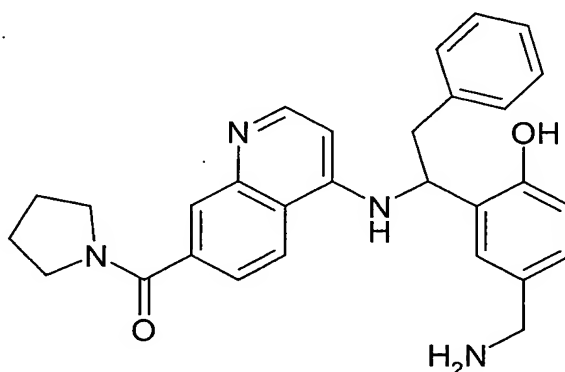
R_F-Wert: 0.21 (Reversed Phase RP8; 5 %ige Natriumchloridlösung / Methanol 3:2)

C₂₁H₂₂N₆O * HCl (374.45 / 410.91)

10 Massenspektrum: (M+H)⁺ = 375

Beispiel 38

15 4-Hydroxy-3-{2-phenyl-1-[7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinolin-4-ylamino]-ethyl}-benzylamin



Hergestellt analog Beispiel 2i aus 4-Benzoyloxy-3-{2-phenyl-1-[7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinolin-4-ylamino]-ethyl}-benzonitril, Palladium auf Aktivkohle und Wasserstoff in Methanol.

20

Ausbeute: 91 % der Theorie

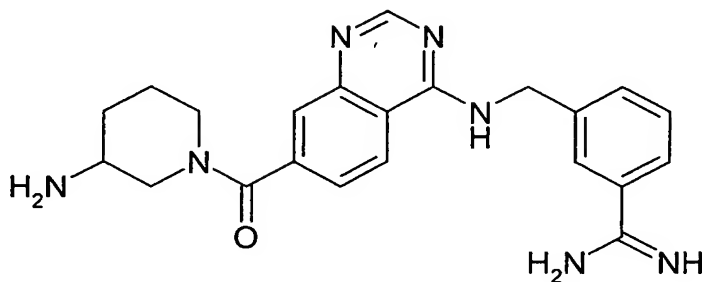
R_F-Wert: 0.42 (Kieselgel; Dichlormethan / Methanol 8:2 + 0,1% Ammoniak-Lösung)

C₂₉H₃₀N₄O₂ (466.59)

25 Massenspektrum: (M+H)⁺ = 467

Beispiel 39

3-[[7-(3-Amino-piperidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]aminomethyl]-benzamidin



5

Hergestellt analog Beispiel 8h aus 4-Chlor-7-(3-tert.-butoxycarbonylamino-piperidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin, 3-Aminomethyl-benzamidin und N,N-Diisopropylethylamin in Dimethylformamid bei Raumtemperatur. Anschließend wird zur Boc-Abspaltung nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum der Rückstand mit einer Mischung aus Dichlormethan / Trifluoressigsäure / destilliertem Wasser 30:63:7 über 2 Tage behandelt. Flüchtige Bestandteile werden danach im Vakuum entfernt.

HPLC-MS Ergebnisse:

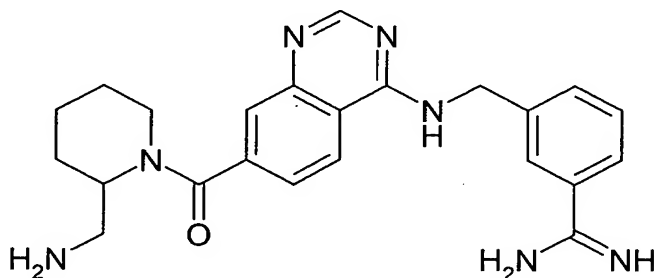
Retentionszeit: 2.31 min

C₂₂H₂₅N₇O (403.49)

15 Massenspektrum: (M+H)⁺ = 404

Beispiel 40

20 3-[[7-(2-Aminomethyl-piperidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]aminomethyl]-benzamidin



Hergestellt analog Beispiel 8h aus 4-Chlor-7-(2-tert.-butoxycarbonylaminomethyl-piperidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin, 3-Aminomethyl-benzamidin und Diisopropylethylamin in Dimethylformamid bei Raumtemperatur und anschließender Boc-Abspaltung mit Trifluoressigsäure analog Beispiel 39.

5 HPLC-MS Ergebnisse:

Retentionszeit: 2.46 min

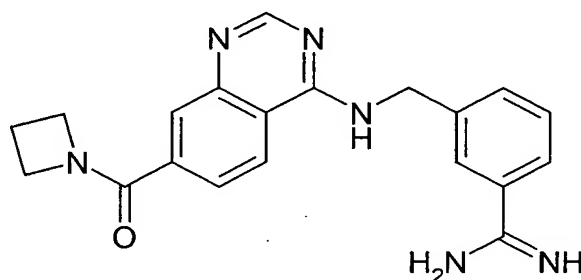
$C_{23}H_{27}N_7O$ (417.51)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 418

10

Beispiel 41

3-[[7-(Azetidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]aminomethyl]-benzamidin



15

Hergestellt analog Beispiel 8h aus 4-Chlor-7-(azetidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin, 3-Aminomethyl-benzamidin und Diisopropylethylamin in Dimethylformamid bei Raumtemperatur.

HPLC-MS Ergebnisse:

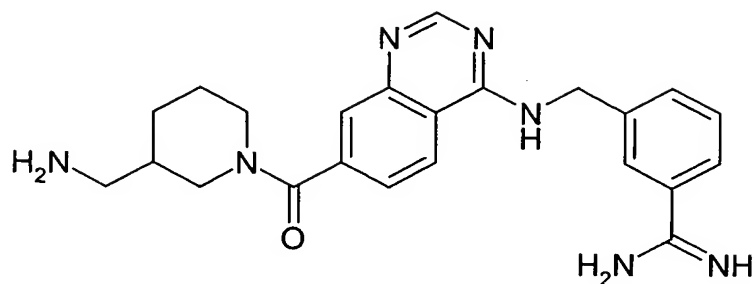
20 Retentionszeit: 2.52 min

$C_{20}H_{20}N_6O$ (360.42)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 361

25 Beispiel 42

3-[[7-(3-Aminomethyl-piperidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]aminomethyl]-benzamidin



Hergestellt analog Beispiel 8h aus 4-Chlor-7-(3-tert.-butoxycarbonylaminomethyl-
piperidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin, 3-Aminomethyl-benzamidin und Diisopropyl-
ethylamin in Dimethylformamid bei Raumtemperatur und anschließender Boc-
Abspaltung mit Trifluoressigsäure analog Beispiel 39.

HPLC-MS Ergebnisse:

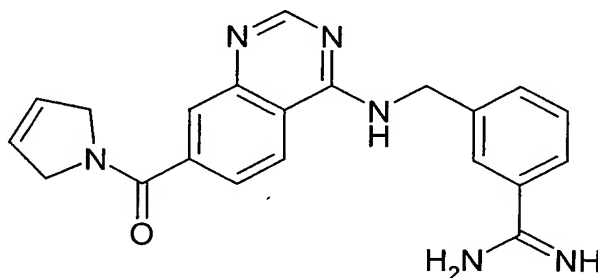
Retentionszeit: 2.41 min

$C_{23}H_{27}N_7O$ (417.51)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 418

Beispiel 43

3-[[7-(2,5-Dihydropyrrol-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]aminomethyl]-benzamidin



Hergestellt analog Beispiel 8h aus 4-Chlor-7-(2,5-dihydropyrrol-1-yl-carbonyl)-
chinazolin, 3-Aminomethyl-benzamidin und Diisopropylethylamin in Dimethyl-
formamid bei Raumtemperatur.

HPLC-MS Ergebnisse:

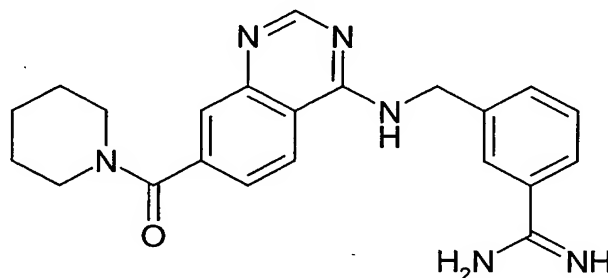
Retentionszeit: 2.64 min

$C_{21}H_{20}N_6O$ (372.43)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 373

Beispiel 44

5 3-[[7-(Piperidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]aminomethyl]-benzamidin



Hergestellt analog Beispiel 8h aus 4-Chlor-7-(piperidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin, 3-Aminomethyl-benzamidin und Diisopropylethylamin in Dimethylformamid bei Raumtemperatur.

HPLC-MS Ergebnisse:

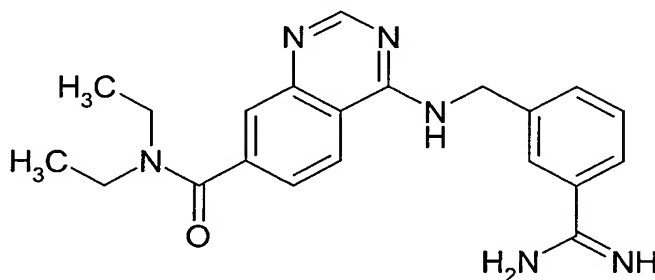
Retentionszeit: 2.77 min

C₂₂H₂₄N₆O (388.47)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 389

Beispiel 45

20 3-((7-Diethylaminocarbonyl)-chinazolin-4-yl)aminomethyl}-benzamidin



Hergestellt analog Beispiel 8h aus 4-Chlor-7-diethylaminocarbonyl-chinazolin, 3-Aminomethyl-benzamidin und Diisopropylethylamin in Dimethylformamid bei Raumtemperatur.

HPLC-MS Ergebnisse:

Retentionszeit: 2.70 min

$C_{21}H_{24}N_6O$ (376.46)

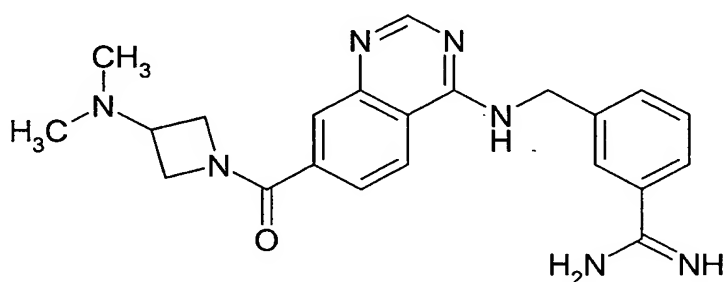
Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 377

5

Beispiel 46

3-{[7-(3-Dimethylaminoazetidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]aminomethyl}-benzamidin

10



Hergestellt analog Beispiel 8h aus 4-Chlor-7-(3-dimethylaminoazetidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin, 3-Aminomethyl-benzamidin und Diisopropylethylamin in Dimethylformamid bei Raumtemperatur.

15

HPLC-MS Ergebnisse:

Retentionszeit: 2.32 min

$C_{22}H_{25}N_7O$ (403.49)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 404

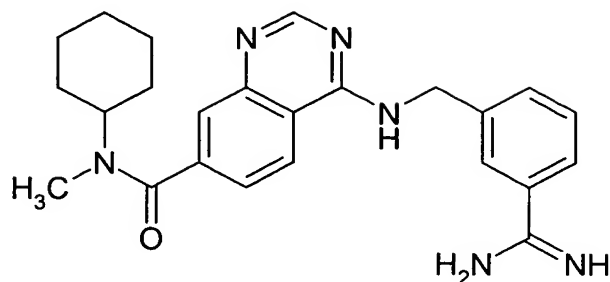
20

Beispiel 47

3-{[7-(N-Cyclohexyl-N-methyl-aminocarbonyl)-chinazolin-4-yl]aminomethyl}-benzamidin

25

79



Hergestellt analog Beispiel 8h aus 4-Chlor-7-(N-cyclohexyl-N-methyl-aminocarbonyl)-chinazolin, 3-Aminomethyl-benzamidin und Diisopropylethylamin in Dimethylformamid bei Raumtemperatur.

HPLC-MS Ergebnisse:

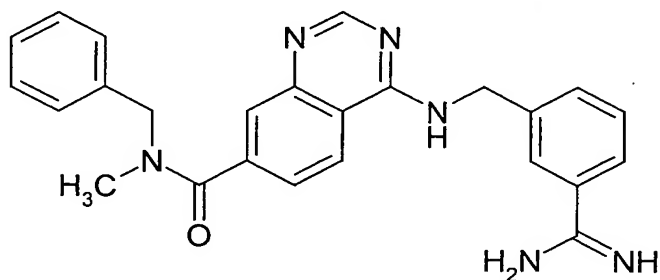
Retentionszeit: 3.15 min

$C_{24}H_{28}N_6O$ (416.53)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 417

Beispiel 48

3-[[7-(N-Benzyl-N-methyl-aminocarbonyl)-chinazolin-4-yl]aminomethyl]-benzamidin



Hergestellt analog Beispiel 8h aus 4-Chlor-7-(N-benzyl-N-methyl-aminocarbonyl)-chinazolin, 3-Aminomethyl-benzamidin und Diisopropylethylamin in Dimethylformamid bei Raumtemperatur.

HPLC-MS Ergebnisse:

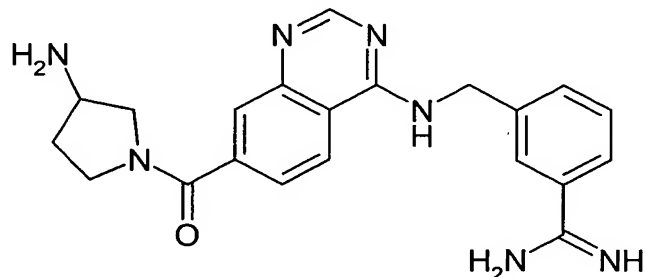
Retentionszeit: 3.11 min

$C_{25}H_{24}N_6O$ (424.51)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 425

Beispiel 49

3-[[7-(3-Amino-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]aminomethyl]-benzamidin



5

Hergestellt analog Beispiel 8h aus 4-Chlor-7-(3-tert.-butoxycarbonylamino-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin, 3-Aminomethyl-benzamidin und Diisopropylethylamin in Dimethylformamid bei Raumtemperatur und anschließender Boc-Abspaltung mit Trifluoressigsäure analog Beispiel 39.

HPLC-MS Ergebnisse:

Retentionszeit: 2.31 min

C₂₁H₂₃N₇O (389.46)

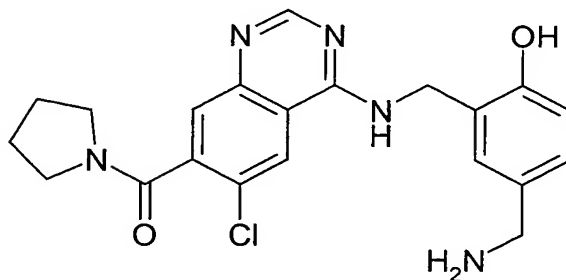
Massenspektrum: (M+H)⁺ = 390

15

Beispiel 50

3-[[7-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-6-chlor-chinazolin-4-yl]aminomethyl]-4-hydroxy-benzylamin

20



a. 3-[[7-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-6-chlor-chinazolin-4-yl]aminomethyl]-4-benzyloxy-benzylamin

496 mg (1.00 mmol) 3-[[7-(2,5-Dihydropyrrol-1-yl-carbonyl)-6-chlor-chinazolin-4-yl]aminomethyl]-4-benzyloxy-benzonitril werden in 75 ml methanolischer Ammoniak-Lösung mit 500 mg Raney-Nickel versetzt und bei 5 atm Druck über 7.5 Stunden mit Wasserstoff behandelt. Anschließend wird filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit 20 ml Dichlormethan/Diethylether 1:1 behandelt und der kristalline Feststoff abfiltriert.

Ausbeute: 210 mg (42 % der Theorie)

R_F-Wert: 0.15 (Kieselgel; Dichlormethan / Ethanol 9:1 + 1 % Essigsäure)

C₂₈H₂₈ClN₅O₂ (502.02)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 502/504 (Chlorisotope)

b. 3-[[7-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-6-chlor-chinazolin-4-yl]aminomethyl]-4-hydroxy-benzylamin-hydrochlorid

75 mg (0.15 mmol) 3-[[7-(Pyrrol-1-yl-carbonyl)-6-chlor-chinazolin-4-yl]aminomethyl]-4-benzyloxy-benzylamin werden in 3 ml Trifluoressigsäure mit 180 mg Pentamethylbenzol versetzt und unter Stickstoff-Atmosphäre für 6 Stunden auf 60°C erhitzt. Anschließend wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, flüchtige Bestandteile im Vakuum entfernt und der Rückstand mit 50 ml Eiswasser versetzt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird zweimal in Toluol und einmal in Diethylether aufgenommen und jeweils im Vakuum eingeeengt. Der verbleibende Rückstand wird in 2 ml absolutem Ethanol gelöst und mit etherischer Salzsäure behandelt. Der entstehende Niederschlag wird abfiltriert, mit 30 ml Lösungsmittelgemisch Petrolether / Diethylether / Ethylacetat 1:10:1 behandelt und der kristalline Feststoff abfiltriert.

Ausbeute: 24 mg (36 % der Theorie)

R_F-Wert: 0.15 (Reversed Phase RP8; 5%ige Natriumchlorid-Lösung / Methanol 3:2)

C₂₁H₂₂ClN₅O₂ x HCl (448.36 / 411.89)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 412/414 (Chlorisotope)

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die Herstellung pharmazeutischer Anwendungsformen, die als Wirkstoff eine beliebige Verbindung der allgemeinen Formel (I) enthalten:

Beispiel I

Trockenampulle mit 75 mg Wirkstoff pro 10 ml

5

Zusammensetzung:

Wirkstoff 75.0 mg

Mannitol 50.0 mg

10 Wasser für Injektionszwecke ad 10.0 ml

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

15

Beispiel II

Trockenampulle mit 35 mg Wirkstoff pro 2 ml

20

Zusammensetzung:

Wirkstoff 35.0 mg

Mannitol 100.0 mg

25 Wasser für Injektionszwecke ad 2.0 ml

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet.

30 Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel III

Tablette mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

	(1) Wirkstoff	50.0 mg
5	(2) Milchzucker	98.0 mg
	(3) Maisstärke	50.0 mg
	(4) Polyvinylpyrrolidon	15.0 mg
	(5) Magnesiumstearat	<u>2.0 mg</u>
		215.0 mg

10

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilerbe.

15 Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

Beispiel IV

Tablette mit 350 mg Wirkstoff

20

Zusammensetzung:

	(1) Wirkstoff	350.0 mg
	(2) Milchzucker	136.0 mg
25	(3) Maisstärke	80.0 mg
	(4) Polyvinylpyrrolidon	30.0 mg
	(5) Magnesiumstearat	<u>4.0 mg</u>
		600.0 mg

30 Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilerbe.

Durchmesser der Tabletten: 12 mm.

Beispiel V

Kapseln mit 50 mg Wirkstoff

5

Zusammensetzung:

	(1) Wirkstoff	50.0 mg
	(2) Maisstärke getrocknet	58.0 mg
10	(3) Milchezucker pulverisiert	50.0 mg
	(4) Magnesiumstearat	<u>2.0 mg</u>
		160.0 mg

Herstellung:

- 15 (1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

20

Beispiel VI

Kapseln mit 350 mg Wirkstoff

25 Zusammensetzung:

	(1) Wirkstoff	350.0 mg
	(2) Maisstärke getrocknet	46.0 mg
	(3) Milchezucker pulverisiert	30.0 mg
30	(4) Magnesiumstearat	<u>4.0 mg</u>
		430.0 mg

Herstellung:

- (1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter

intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 0 abgefüllt.

5

Beispiel VII

Suppositorien mit 100 mg Wirkstoff

10 1 Zäpfchen enthält:

Wirkstoff 100.0 mg

Polyethylenglykol (M.G. 1500) 600.0 mg

Polyethylenglykol (M.G. 6000) 460.0 mg

Polyethylensorbitanmonostearat 840.0 mg

15 2000.0 mg

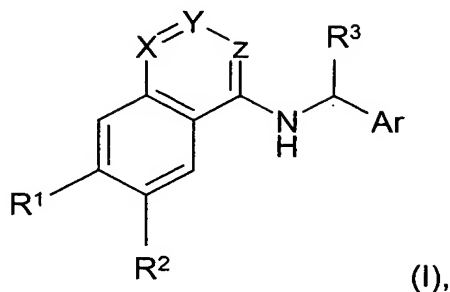
Herstellung:

Das Polyethylenglykol wird zusammen mit Polyethylensorbitanmonostearat geschmolzen. Bei 40°C wird die gemahlene Wirksubstanz in der Schmelze homogen
20 dispergiert. Es wird auf 38°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorien-
formen ausgegossen.

Patentansprüche

5

1. Verbindungen der allgemeinen Formel



10 in der

X ein Stickstoffatom oder eine Methingruppe,

Y eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Aminogruppe substituierte
15 Methingruppe oder ein Stickstoffatom,

Z ein Stickstoffatom oder eine Methingruppe,

20 R¹ eine Amino-, C₁₋₅-Alkylamino-, C₃₋₇-Cycloalkylamino- oder Phenyl-C₁₋₃-alkyl-aminogruppe, die jeweils am Aminstickstoffatom durch eine Phenylcarbonyl- oder Phenylsulfonylgruppe oder durch eine im Alkylteil gegebenenfalls durch eine Carboxygruppe, eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe, eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituierte C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkyl-carbonylgruppe substituiert sein kann,

25

eine Di-(C₁₋₅-alkyl)amino- oder N-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-C₁₋₅-alkylaminogruppe, wobei der C₁₋₅-Alkylteil mit Ausnahme der 1-Position jeweils durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkyl-amino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei eine Methylengruppe, die der Iminogruppe nicht direkt benachbart ist, durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkyl-amino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann,

- 5 eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonyl- oder Cycloalkyleniminosulfonylgruppe, wobei

10 der Cycloalkyleniminoteil durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-carbonyl-, N-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-C₁₋₅-alkylaminocarbonyl-, N-(Phenyl-C₁₋₃-alkyl)-C₁₋₅-alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert sein kann oder

15 eine nicht der Iminogruppe benachbarte Methylengruppe durch eine Hydroxy-, Benzyloxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann und/oder

20 eine Methylengruppe in 3-Position einer 5-, 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Schwefelatom oder durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann oder

25 eine Methylengruppe in 4-Position einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine -NH-, -N(C₂₋₃-Alkanoyl)-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann und/oder

eine -CH₂-CH₂- Gruppe in einer 5- bis 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine -NH-CO- Gruppe ersetzt sein kann,

30 eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl-, N-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-C₁₋₅-alkylaminocarbonyl-, N-(Phenyl-C₁₋₃-alkyl)-C₁₋₅-alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte 2,5-Dihydropyrrol-1-yl-carbonyl- oder 1,2,5,6-Tetrahydropyridin-1-yl-carbonylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl- oder C₃₋₇-Cycloalkylgruppen substituierte Aminosulfonyl- oder Aminocarbonylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

5

eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₅-Alkylcarbonylgruppe,

eine C₃₋₇-Cycloalkyl-carbonylgruppe, wobei

10

die Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung in einer C₅₋₇-Cycloalkyl-carbonylgruppe durch eine -NH-Gruppe ersetzt sein kann, in der

das Wasserstoffatom der -NH-Gruppe durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-, Phenylcarbonyl- oder Phenylsulfonylgruppe ersetzt sein kann,

15

eine Phenylcarbonyl- oder Heteroarylcarbonylgruppe oder

eine gegebenenfalls durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-,

20

Hydroxy-, Phenyl- oder eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe, wobei

die Phenylsubstituenten durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein können,

25

R² ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, oder

30

eine C₂₋₃-Alkenyl-, C₂₋₃-Alkynyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy- oder Trifluormethoxygruppe,

R³ ein Wasserstoffatom,

eine lineare oder verzweigte C₁₋₆-Alkylgruppe, die gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, C₁₋₃-Alkyl-carbonylamino-, C₁₋₅-Alkoxy-carbonylamino- oder Phenyl-C₁₋₃-alkoxy-carbonylamino-Gruppe substituiert ist,

5

eine Methyl- oder Ethylgruppe, die jeweils

10

durch eine Phenyl- oder Heteroarylgruppe, die gegebenenfalls jeweils durch eine Hydroxy-, C₁₋₄-Alkyloxy-, Benzyloxy-, Hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkoxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonylgruppe substituiert sind,

15

durch eine 1-H-Pyridonyl- oder 1-(C₁₋₃-Alkyl)-pyridonylgruppe,

durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe oder

20

durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylgruppe, in der eine oder zwei mindestens durch eine Methylengruppe voneinander getrennte Methylengruppen jeweils durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)- Gruppe ersetzt sind und in der, falls die Cycloalkylgruppe eine -NH- oder eine -N(C₁₋₃-Alkyl)- Gruppe enthält, eine dem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe und, falls die Cycloalkylgruppe insgesamt zwei -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)- Gruppen enthält, eine beiden Stickstoffatomen benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, substituiert sind, oder

25

30

eine Phenyl- oder Heteroarylgruppe, die jeweils durch eine Hydroxy-, C₁₋₄-Alkyloxy-, Benzyloxy-, Hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkoxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonylgruppe substituiert sein können, und

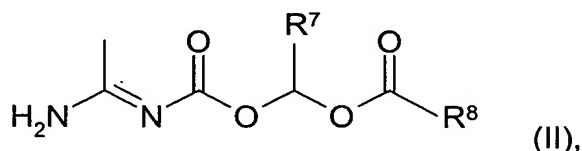
Ar eine durch die Reste R⁴, R⁵ und R⁶ substituierte Phenylgruppe, wobei

R⁴ eine Cyanogruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₈-Alkyl-
carbonyl-, C₁₋₈-Alkoxy-carbonyl- oder Benzoylgruppen substituierte Amidino-
gruppe,

eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-
C₁₋₃-alkylgruppe oder

eine Gruppe der Formel



in der R⁷ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe und

R⁸ eine C₁₋₃-Alkylgruppe bedeuten,

R⁵ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-
Alkyl-, Hydroxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Benzyloxy-, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-
alkyl-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)aminogruppe und

R⁶ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe
darstellt,

oder eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch die Gruppen R⁴ und R⁵ substi-
tuierte Thienylen-, Thiazolylen-, Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen- oder
Pyridazinylen-Gruppe, wobei R⁴ und R⁵ wie oben erwähnt definiert sind, bedeuten,

wobei, soweit nicht anderes erwähnt wurde, unter dem Ausdruck eine „Heteroaryl-
gruppe“ eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Carboxy-,

C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylaminogruppe substituierte monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe zu verstehen ist, wobei

die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und

5

die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

10

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

15

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei oder drei Stickstoffatome enthält,

und außerdem an die vorstehend erwähnten monocyclischen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann

20

und die Bindung über ein Stickstoffatom oder über ein Kohlenstoffatom des heterocyclischen Teils oder eines ankondensierten Phenylrings erfolgt,

25

wobei die in den Definitionen enthaltenen Alkyl- und Alkoxygruppen, die mehr als zwei Kohlenstoffatome aufweisen, soweit nichts anderes erwähnt wurde, geradkettig oder verzweigt sein können,

30

und wobei die Wasserstoffatome der in den Definitionen enthaltenen Methyl- oder Ethylgruppen ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

X ein Stickstoffatom oder eine Methingruppe,

5

Y eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Methingruppe,

Z ein Stickstoffatom oder eine Methingruppe,

10 R¹ eine Amino-, C₁₋₅-Alkylamino- oder C₃₋₇-Cycloalkylaminogruppe, die jeweils am Aminstickstoffatom durch eine im Alkylteil gegebenenfalls durch eine Carboxygruppe, eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe, eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituierte C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkylcarbonylgruppe substituiert sein kann,

15

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonyl- oder Cycloalkyleniminosulfonylgruppe, wobei

20

der Cycloalkyleniminoteil durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl-, N-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-C₁₋₅-alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert sein kann oder

25

eine nicht der Iminogruppe benachbarte Methylengruppe durch eine Hydroxy-, Benzyloxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann und/oder

30

eine Methylengruppe in 3-Position einer 5-, 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Schwefelatom oder durch Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann oder

eine Methylengruppe in 4-Position einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine -NH-, -N(C₂₋₃-Alkanoyl)-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann und/oder

eine $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ Gruppe in einer 5- bis 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine $-\text{NH-CO-}$ Gruppe ersetzt sein kann,

5 eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl-, N-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-C₁₋₅-alkylaminocarbonyl-, N-(Phenyl-C₁₋₃-alkyl)-C₁₋₅-alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte 2,5-Dihydropyrrol-1-yl-carbonyl- oder 1,2,5,6-Tetrahydropyridin-1-yl-carbonylgruppe,

10

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl- oder C₃₋₇-Cycloalkylgruppen substituierte Aminosulfonyl- oder Aminocarbonylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

15 eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₅-Alkylcarbonylgruppe oder

eine C₃₋₇-Cycloalkyl-carbonylgruppe,

R^2 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

20

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, oder

eine C₂₋₃-Alkenyl-, C₂₋₃-Alkinyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy- oder Trifluormethoxygruppe,

25

R^3 ein Wasserstoffatom.

eine lineare oder verzweigte C₁₋₆-Alkylgruppe, die gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, C₁₋₃-Alkyl-carbonylamino-, C₁₋₅-Alkoxy-carbonylamino- oder Phenyl-C₁₋₃-alkoxy-carbonylaminogruppe substituiert ist, oder

eine Methylgruppe, die

durch eine Phenyl- oder Heteroarylgruppe, die gegebenenfalls jeweils durch eine Hydroxy-, C₁₋₄-Alkyloxy-, Benzyloxy-, Hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkoxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonylgruppe substituiert sind, substituiert ist, und

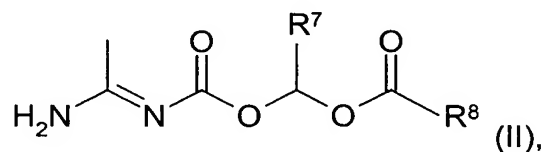
Ar eine durch die Reste R⁴, R⁵ und R⁶ substituierte Phenylgruppe, wobei

R⁴ eine Cyanogruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₈-Alkyl-carbonyl-, C₁₋₈-Alkoxy-carbonyl- oder Benzoylgruppen substituierte Amidinogruppe,

eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-alkylgruppe oder

eine Gruppe der Formel



in der R⁷ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe und

R⁸ eine C₁₋₃-Alkylgruppe bedeuten,

R⁵ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl-, Hydroxy-, Benzyloxy-, Amino- oder C₁₋₃-Alkylaminogruppe und

R⁶ ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe darstellt,

oder eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch die Gruppen R^4 und R^5 substituierte Thienylen-, Thiazolylen-, Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen- oder Pyridazinylengruppe, wobei R_4 und R_5 wie oben erwähnt definiert sind, bedeuten,

5 wobei, soweit nicht anderes erwähnt wurde, unter dem Ausdruck eine „Heteroarylgruppe“ eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonylaminogruppe substituierte monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe zu verstehen ist, wobei

10 die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und

die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

15

eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Amino- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkylamino- C_{1-3} -alkyl-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

20

eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei oder drei Stickstoffatome enthält,

25

und außerdem an die vorstehend erwähnten monocyclischen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann

30

und die Bindung über ein Stickstoffatom oder über ein Kohlenstoffatom des heterocyclischen Teils oder eines ankondensierten Phenylrings erfolgt,

wobei die in den Definitionen enthaltenen Alkyl- und Alkoxygruppen, die mehr als zwei Kohlenstoffatome aufweisen, soweit nichts anderes erwähnt wurde, geradkettig oder verzweigt sein können,

und wobei die Wasserstoffatome der in den Definitionen enthaltenen Methyl- oder Ethylgruppen ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 2, in der

X ein Stickstoffatom oder eine Methingruppe,

Y eine Methingruppe und

Z ein Stickstoffatom oder eine Methingruppe bedeuten,

R¹ eine Amino-, C₁₋₅-Alkylamino- oder C₃₋₇-Cycloalkylaminogruppe, die jeweils am Aminstickstoffatom durch eine im Alkylteil gegebenenfalls durch eine Carboxygruppe, eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe, eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituierte C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkyl-carbonylgruppe substituiert sein kann,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe, wobei

der Cycloalkyleniminoteil durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-carbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert sein kann oder

eine nicht der Iminogruppe benachbarte Methylengruppe durch eine Hydroxy-, Benzyloxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann und/oder

eine Methylengruppe in 3-Position einer 5-, 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Schwefelatom oder durch Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann oder

5 eine Methylengruppe in 4-Position einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine -NH-, -N(C₂₋₃-Alkanoyl)-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann und/oder

10 eine -CH₂-CH₂- Gruppe in einer 5- bis 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine -NH-CO- Gruppe ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl-, N-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-C₁₋₅-alkylaminocarbonyl-, N-(Phenyl-C₁₋₃-alkyl)-C₁₋₅-alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte 2,5-Dihydropyrrol-1-yl-carbonyl- oder 1,2,5,6-Tetrahydropyridin-1-yl-carbonylgruppe,

20 eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkyl- oder C₃₋₇-Cycloalkylgruppen substituierte Aminocarbonylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₅-Alkylcarbonylgruppe oder

25 eine C₃₋₇-Cycloalkyl-carbonylgruppe,

R² ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

30 eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratom ersetzt sein können, oder

eine C₁₋₃-Alkoxy- oder Trifluormethoxygruppe,

R³ ein Wasserstoffatom,

eine lineare oder verzweigte C₁₋₆-Alkylgruppe, die gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituiert ist, oder

eine Methylgruppe, die durch eine Phenylgruppe, , substituiert ist, und

5

Ar eine durch die Reste R⁴ und R⁵ substituierte Phenylgruppe, wobei

R⁴ eine Cyanogruppe,

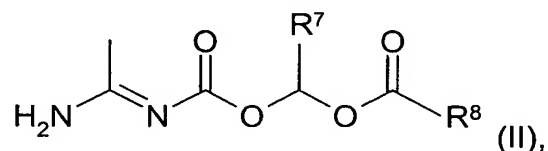
10

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Hydroxy-, C₁₋₈-Alkyl-carbonyl-, C₁₋₈-Alkoxy-carbonyl- oder Benzoylgruppen substituierte Amidinogruppe,

eine Amino-C₁₋₃-alkylgruppe oder

15

eine Gruppe der Formel



in der R⁷ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe und

20

R⁸ eine C₁₋₃-Alkylgruppe bedeuten,

und R⁵ ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxygruppe darstellt,

25

oder eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch die Gruppe R₄ substituierte Thienylengruppe, wobei R₄ wie oben erwähnt definiert ist, bedeuten,

wobei die in den Definitionen enthaltenen Alkyl- und Alkoxygruppen, die mehr als zwei Kohlenstoffatome aufweisen, soweit nichts anderes erwähnt wurde, geradkettig

30

oder verzweigt sein können,

und wobei die Wasserstoffatome der in den Definitionen enthaltenen Methyl- oder Ethylgruppen ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und
5 deren Salze.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 3, in denen

10 X, Y, Z, R², R³ und Ar wie in Anspruch 3 definiert sind und

R¹ eine C₃₋₇-Cycloalkylaminogruppe, die am Aminstickstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkyl-carbonylgruppe substituiert ist,

15 eine gegebenenfalls in Position 3 durch eine Dimethylaminogruppe substituierte Azetidin-1-ylcarbonylgruppe,

eine gegebenenfalls in Position 2 durch eine Aminomethyl- oder in Position 3 durch eine Amino-, Aminomethyl, Hydroxy- oder Benzyloxygruppe
20 substituierte Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-oder Piperidin-1-ylcarbonylgruppe,

eine 2,5-Dihydropyrrol-1-yl-carbonyl- oder Thiazolidin-3-yl-carbonylgruppe
oder

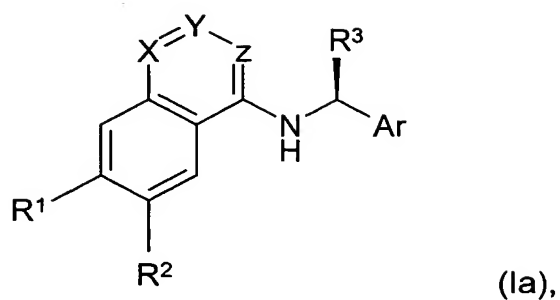
25 eine Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl- oder N-Cyclohexyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe bedeutet,

deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und
deren Salze.

30

5. Verbindungen der allgemeinen Formel

100

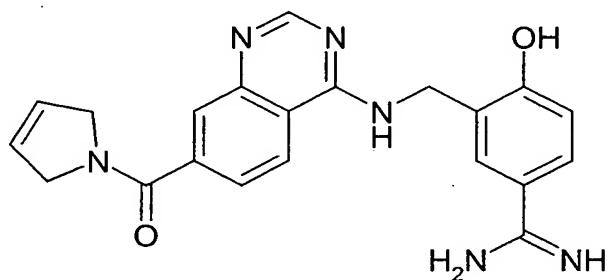


in denen X, Y, Z, R¹, R², R³ und Ar wie in Anspruch 3 oder 4 erwähnt definiert sind,

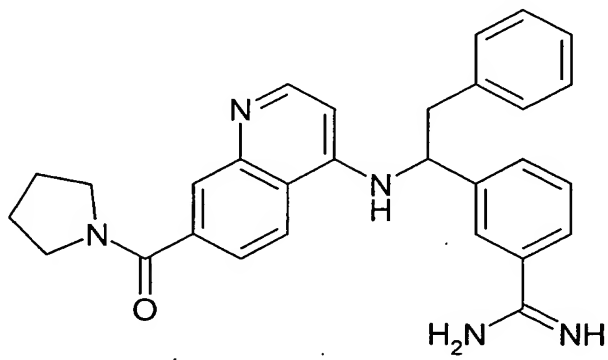
5 deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

6. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

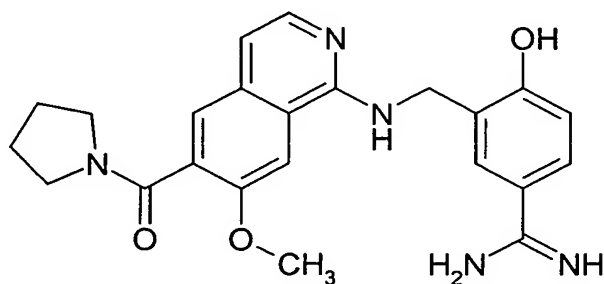
10 (1) 3-[[7-(2,5-Dihydropyrrol-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]aminomethyl]-4-hydroxy-benzamidin



(2) 3-[2-Phenyl-1-[7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinolin-4-ylamino]-ethyl]-benzamidin

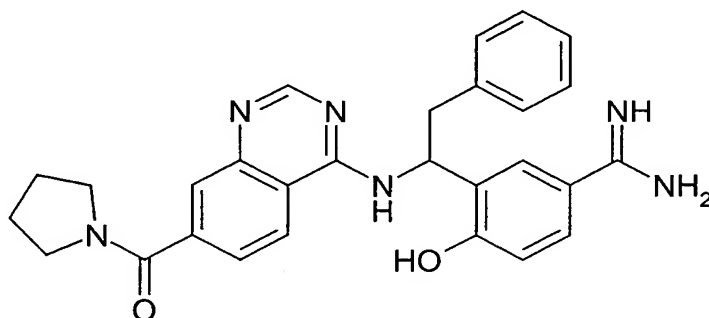


(3) 4-Hydroxy-3-[[7-methoxy-6-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-isochinolin-1-yl]amino-methyl]-benzamidin



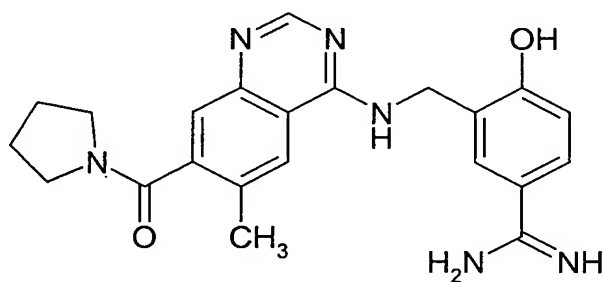
5

(4) 4-Hydroxy-3-{2-phenyl-1-[7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-ylamino]-ethyl}-benzamidin



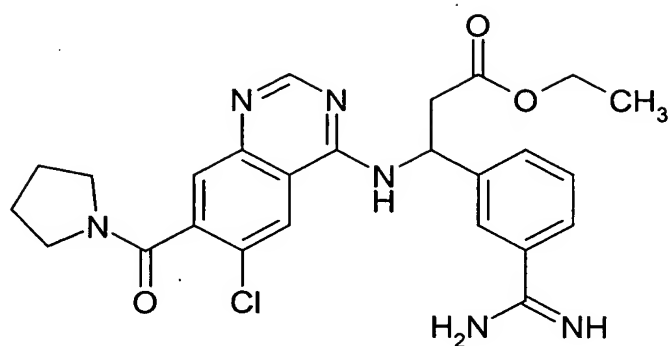
10

(5) 4-Hydroxy-3-[[6-methyl-7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]aminomethyl]-benzamidin

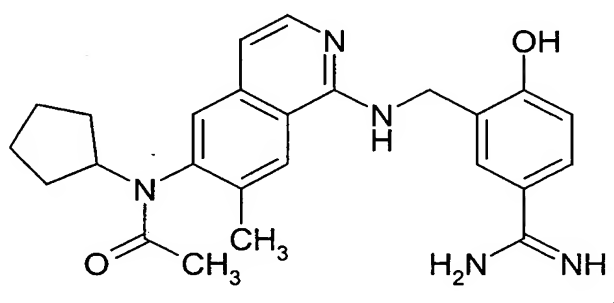


15

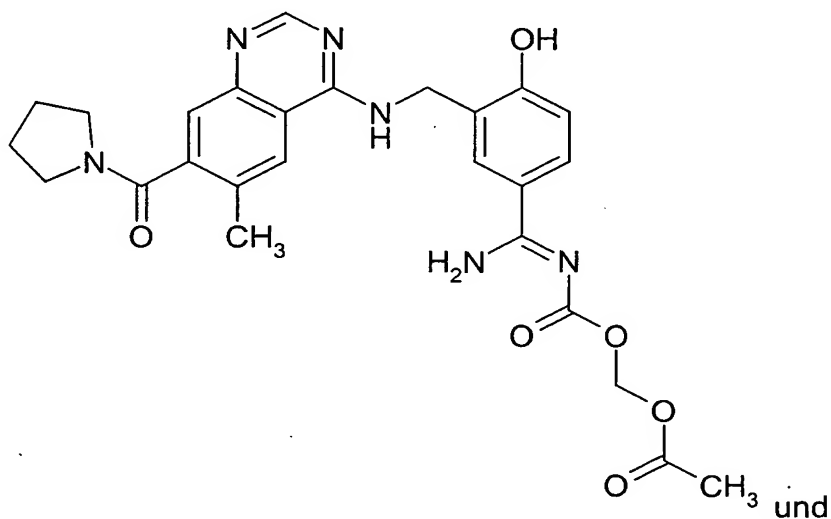
(6) 3-(3-Amidino-phenyl)-3-[[6-chlor-7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]amino}-propionsäureethylester



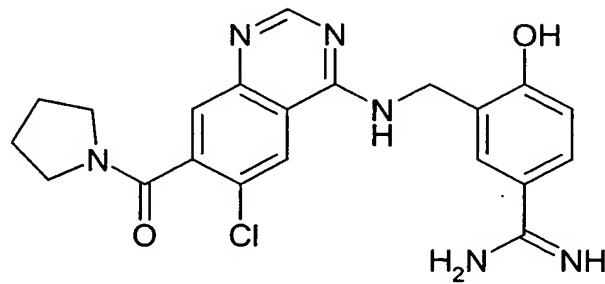
(7) 3-[[6-(N-Acetyl-N-cyclopentylamino)-7-methyl-isoquinolin-1-yl]aminomethyl]-4-hydroxy-benzamidin



(8) N-Acetoxy-methoxycarbonyl-4-hydroxy-3-[[6-methyl-7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]aminomethyl]-benzamidin



(9) 4-Hydroxy-3-[[6-chlor-7-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin-4-yl]aminomethyl]-benzamidin



sowie deren Tautomere und deren Salze.

5

7. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, in denen R^4 keine Cyanogruppe darstellt.

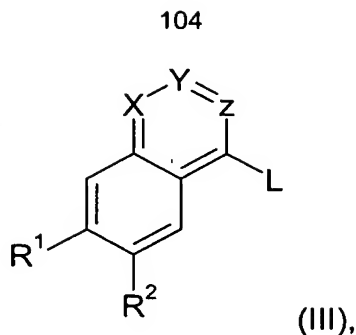
8. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, in denen R^4 keine Cyanogruppe darstellt, oder ein Salz gemäß Anspruch 7 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

9. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, in denen R^4 keine Cyanogruppe darstellt, oder eines Salzes gemäß Anspruch 7 zur Herstellung eines Arzneimittels mit einem inhibitorischen Effekt auf Faktor Xa und/oder einem inhibitorischen Effekt auf verwandte Serinproteasen.

10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, in denen R^4 keine Cyanogruppe darstellt, oder ein Salz gemäß Anspruch 7 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

11. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß

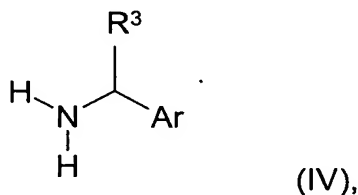
eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R¹, R², X, Y und Z wie den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnt definiert sind und L eine
5 Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, eine Sulfonyloxy- oder Aryloxygruppe darstellt,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



10 in der Ar und R³ wie den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnt definiert sind, umgesetzt wird

und, sofern Ar durch eine Cyanogruppe substituiert ist, gegebenenfalls anschließend
die so erhaltenen Cyanoverbindung in eine der in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnten
15 gegebenenfalls substituierten Amidino- oder Aminoalkylverbindungen übergeführt
wird und

gewünschtenfalls anschließend ein während den Umsetzungen zum Schutze von
reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird und/oder

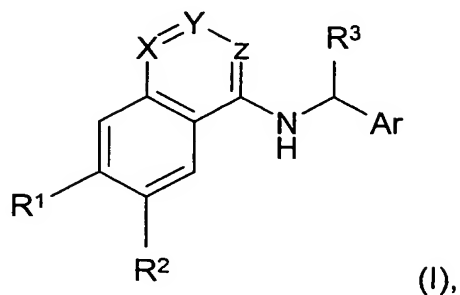
20 eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere
aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere
25 für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit
einer anorganischen oder organischen Säure oder Base, übergeführt wird.

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue aromatische Bicyclen der allgemeinen Formel

5



10 in der Ar, X, Y, und Z sowie R¹ bis R³ wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze, sowie deren Herstellung und deren Verwendung als Arzneimittel. Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine antithrombotische Wirkung und eine Faktor Xa-inhibierende Wirkung.